

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

**DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE MEDICHE VETERINARIE**

Ciclo XXXI°

Settore Concorsuale: 07/H4

Settore Scientifico Disciplinare: VET 08

**SIGNIFICATO PROGNOSTICO DEL DANNO D'ORGANO E DELLA
MODS NEL GATTO E NEL CANE POLITRAUMATIZZATO**

Presentata da: Elsa Murgia

Coordinatore Dottorato
Chiar.mo Prof. Arcangelo Gentile

Supervisore
Chiar.mo Prof. Massimo Giunti

Esame finale anno 2019

Riassunto

Stato dell'arte

Il trauma è definito come un insulto tissutale causato da un evento violento e accidentale che si verifica in modo improvviso, causando danni fisici al corpo. Il politrauma identifica una sindrome caratterizzata da un complesso di lesioni gravi multiple in diverse regioni anatomiche, con ripercussioni sistemiche che possono portare al mancato funzionamento di organi in sedi lontane rispetto a quelle del trauma. Negli anni la definizione di politrauma ha avuto diverse interpretazioni ed è spesso stato sinonimo di “trauma grave” e “trauma multiplo”. Il politrauma identifica una sindrome in cui l’alterata regolazione del sistema immunitario risulta uno dei principali meccanismi legati al cedimento organico e allo sviluppo della Sindrome da Disfunzione Multiorganica (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome* o MODS) e ad un *exitus* peggiore. Il trauma risulta una delle maggiori cause di morbidità e mortalità nei piccoli animali e rappresenta circa il 12% dei pazienti critici che si presentano negli ospedali veterinari. La letteratura in merito alla sindrome da danno multiorganico nel trauma in medicina veterinaria è ancora limitata e attualmente non sono stabiliti dei criteri standardizzati per la valutazione della disfunzione d'organo.

Obiettivo

L’obiettivo finale di questo lavoro è individuare *marker* precoci in grado di predire l’*exitus* e valutare lo sviluppo, la prevalenza e il significato prognostico della MODS (Sindrome del danno multiorganico) nel cane e nel gatto politraumatizzato.

Materiali e metodi

Il presente studio è stato svolto in maniera prospettica su una popolazione di cani e gatti afferiti presso il Pronto Soccorso dell’Ospedale Veterinario Universitario (OVU) del Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie (DIMEVET) di Bologna nel periodo del dottorato di ricerca (2015-2018), sui quali è stata effettuata diagnosi di politrauma.

La prima parte della tesi è stata focalizzata sul significato prognostico della disfunzione d'organo e della MODS nel gatto politraumatizzato e la seconda parte sui dati preliminari della disfunzione d'organo e della MODS nel cane politraumatizzato.

Descrizione degli studi

Significato prognostico del danno d'organo e della MODS nel gatto politraumatizzato

È stato condotto uno studio prospettico osservazionale sulla disfunzione d'organo nel gatto con politrauma. Sono stati inclusi 38 gatti afferiti in Pronto Soccorso per trauma acuto con interessamento di ≥ 2 due distretti corporei e necessità di stabilizzazione e ricovero nel reparto di Terapia Intensiva e successivamente suddivisi in relazione all'*exitus* (sopravvissuti, non sopravvissuti). Le variabili cliniche e clinico-patologiche, compresi gli *score* di gravità [*Animal Trauma Triage Score* (ATTS), APPLE_{fast} ed APPLE_{full}], le disfunzioni d'organo e la presenza di MODS, definita come la presenza concomitante di almeno due disfunzioni d'organo, sono stati valutati all'ammissione e analizzati in relazione alla mortalità. La presenza di disfunzione emostatica, respiratoria e di MODS erano associate in modo significativo all'aumento del rischio di morte. Gli *score* di gravità hanno confermato il loro ruolo prognostico e sono risultati correlati al numero di disfunzioni d'organo presenti all'ammissione. I risultati dello studio contribuiscono in maniera significativa alle limitate informazioni disponibili nella letteratura scientifica, mettendo in luce come la MODS sia una complicazione comune nel gatto politraumatizzato e che il suo sviluppo sia associato in maniera significativa a un maggior rischio di morte.

Significato prognostico del danno d'organo e della MODS nel cane politraumatizzato: studio prospettico preliminare su 36 casi

È stato condotto uno studio prospettico osservazionale sulla disfunzione d'organo nel cane con politrauma. Sono stati inclusi 36 cani afferiti in Pronto Soccorso per trauma acuto con interessamento di ≥ 2 due distretti corporei e necessità di stabilizzazione e ricovero nel reparto di Terapia Intensiva e successivamente suddivisi in relazione all'*exitus* (sopravvissuti, non sopravvissuti). Le variabili cliniche e clinico-patologiche,

compresi gli *score* di gravità [*Animal Trauma Triage Score* (ATTS), *APPLE_{fast}* ed *APPLE_{full}*], le disfunzioni d'organo e la presenza di MODS, definita come la presenza concomitante di almeno due disfunzioni d'organo, sono stati valutati all'ammissione e analizzati in relazione alla mortalità. La presenza di ipotermia, acidosi metabolica, disfunzione emostatica, trauma cranico, ipoprotidemia e MODS risultano essere riscontri frequenti al momento dell'ammissione del cane politraumatizzato e sono significativamente associati ad un elevato rischio di mortalità. Inoltre, una condizione di ipoprotidemia è emersa come variabile significativamente correlata ad una più lunga degenza nel reparto di Terapia Intensiva. I risultati preliminari dello studio contribuiscono a documentare la manifestazione clinica del trauma, evidenziando il ruolo prognostico della disfunzione d'organo, della MODS e degli *score* di gravità nel cane politraumatizzato.

Conclusioni

L'evento traumatico è una comune causa di morbidità e mortalità nel cane e nel gatto, la cui prognosi è variabile in base alla distribuzione e alla gravità delle lesioni, rendendo la condizione clinica mutevole e la gestione di questo paziente complicata, sulla base del sistema organico coinvolto e dell'estensione del danno. L'utilizzo di indici prognostici e *score* di gravità hanno sviluppato un crescente interesse nella gestione del paziente traumatizzato, con l'obiettivo di stabilirne la criticità, orientare le scelte diagnostiche e terapeutiche, e favorire il riconoscimento precoce delle complicazioni, come la MODS e la sepsi. La tesi oggetto di questo dottorato di ricerca ha permesso di implementare le conoscenze in letteratura veterinaria in merito alla caratterizzazione della manifestazione clinica del trauma e conferma l'utilità degli *score* di gravità nel paziente traumatizzato come validi supporti nella gestione e nel monitoraggio clinico. Gli studi presentati documentano come la valutazione sistematica del danno d'organo e della MODS abbiano un importante impatto prognostico sul paziente sia al momento dell'ammissione in Pronto Soccorso che durante la degenza in terapia intensiva. I risultati presentati confermano il ruolo prognostico della MODS e migliorano le conoscenze mediche in merito alla risposta dell'ospite in corso di trauma nel cane e nel gatto. Gli studi presentati in questa tesi, pertanto, costituiscono un contributo iniziale

nel contesto di un progetto di ricerca in costante e continuo sviluppo, volto ad anticipare le manifestazioni della disfunzione d'organo e a caratterizzarne l'impatto clinico.

Indice

CAPITOLO 1	8
1.1 Introduzione	8
1.2 Il Politrauma	9
1.3 Epidemiologia e mortalità	10
1.4 Fisiopatologia del trauma	12
1.4.1 La risposta infiammatoria aspecifica	12
1.4.2 La risposta immunitaria innata	13
1.4.3 La sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS)	14
1.5 La MODS nel trauma	16
1.6 La Coagulopatia acuta traumatica	20
1.7 La Triade della morte	23
1.8 Score di gravità	24
1.8.1 Shock Index (SI)	25
1.8.2 Animal Trauma Triage Score (ATTS)	27
1.8.3 Acute Patient Physiologic and Laboratory Evaluation Score (APPLE)	30
1.8.4 Modified Glasgow Coma Scale (MGCS)	32

CAPITOLO 2

Significato prognostico del danno d'organo e della MODS nel gatto politraumatizzato

2.1 Premessa	36
2.2 Obiettivo dello studio	37
2.3 Materiali e metodi	37
2.3.1 Criteri di inclusione	37
2.3.2 Metodologia e tecnica dello studio	38
2.3.3 Variabili clinico-patologiche	40
2.3.4 Analisi statistica	41
2.4 Risultati	42
2.4.1 Segnalamento e dati anamnestici	42
2.4.2 Eziologia dei traumi	47
2.4.3 Parametri clinici e clinico-patologici	51
2.4.4 Disfunzioni d'organo	56
2.5 Discussione e conclusioni	60

2.5.1	Discussione.....	60
2.5.2	Limiti dello studio	68
2.5.3	Conclusioni.....	68

CAPITOLO 3

Significato prognostico del danno d'organo e della MODS nel cane

3.1	Premessa.....	71
3.2	Obiettivo dello studio	72
3.3	Materiali e metodi	73
3.3.1	Criteri di inclusione	73
3.3.2	Metodologia e tecnica dello studio.....	74
3.3.3	Variabili clinico-patologiche.....	76
3.3.4	Analisi statistica	77
3.4	Risultati	78
3.4.1	Segnalamento e dati anamnestici.....	78
3.4.2	Eziologia dei traumi	83
3.4.3	Parametri clinici e clinico-patologici.....	86
3.4.4	Disfunzioni d'organo.....	90
3.5	Discussione conclusioni	96
3.5.1	Discussione.....	96
3.5.2	Limiti dello studio	108
3.5.3	Conclusioni.....	109
Bibliografia		111

CAPITOLO 1

1.1 Introduzione

Ancora oggi il trauma risulta una delle maggiori cause di morbidità e mortalità nei piccoli animali, dove rappresenta la seconda causa di morte dopo le neoplasie nei soggetti di età adulta o e dopo le malattie infettive in quelli giovani (Fleming et al., 2011). Studi epidemiologici dimostrano infatti che il paziente traumatizzato rappresenti circa il 12% dei pazienti critici che si presentano negli ospedali veterinari (Hayes et al., 2011).

Il trauma cranico e lo *shock* emorragico sono le lesioni più frequentemente associate ad una prognosi infausta (Hall et al., 2014).

La diversità nella distribuzione, combinazione e gravità delle lesioni rendono la condizione clinica e la gestione di questo paziente particolarmente variabile con necessità di supporto diagnostico e terapeutico precoce e specifico (Drobatz et al., 2011).

Infatti, il perpetuarsi di una condizione di instabilità o un trattamento terapeutico tardivo possono condurre all'insorgenza di complicazioni, sepsi e danno multiorganico, in particolare all'apparato cardiocircolatorio, respiratorio e coagulativo, aumentando il rischio di morte di questi pazienti (Ateca et al., 2014).

Assume quindi un ruolo primario l'utilizzo di un metodo di *triage* e di *severity scoring system* rapido ed efficace, in grado di definire la criticità del paziente, guidare il medico nelle scelte terapeutiche, predire l'*exitus* e permettere di monitorare la risposta ai trattamenti (Ruys et al. 2012; Hall, et al. 2014).

In medicina veterinaria l'unico *score* specifico per il paziente traumatizzato è l'*Animal Trauma Triage*, che si basa su valutazioni cliniche, con un ottimo valore come indicatore prognostico, indipendentemente dall'eziologia del trauma (Rockar et al., 1994). L'*APPLE score* prende in considerazione parametri clinici, laboratoristici e strumentali

con l'obiettivo di predire l'*exitus* nel paziente critico, indipendentemente dalla patologia specifica da cui è affetto (Hayes et al. 2011).

L'utilizzo degli *scoring system* garantisce un valido supporto nelle scelte diagnostiche e terapeutiche nella gestione di un paziente con una condizione spesso mutevole e variabile.

Il presente lavoro si pone come obiettivo finale quello di individuare dei precoci indicatori di gravità in grado di predire l'*exitus* e valutare la prevalenza e il significato prognostico della MODS (Sindrome del danno multiorganico) del paziente politraumatizzato.

1.2 Il Politrauma

Il trauma è definito come un insulto tissutale causato da un evento violento e accidentale che si verifica in modo improvviso, causando danni fisici al corpo. (Hall et al., 2014). Il politrauma identifica una sindrome caratterizzata da un complesso di lesioni gravi multiple in diverse regioni anatomiche, con ripercussioni sistemiche che possono portare al mancato funzionamento di organi in sedi lontane rispetto a quelle del trauma (Gebhard e Huber-Lang, 2008). Negli anni la definizione di politrauma ha avuto diverse interpretazioni ed è spesso stato sinonimo di “trauma grave” e “trauma multiplo”. Il grande impatto socioeconomico conseguente al trauma ha incentivato gli studi sull'argomento e nel 2014 si raggiunge la nuova “Berlin Definition” mediante l'incontro di esperti nella rivisitazione della letteratura. Il politrauma viene quindi definito come grave danno caratterizzato da lesioni in tre o più punti di due o più differenti regioni anatomiche associato a una o più delle seguenti variabili : a) ipotensione (pressione arteriosa sistolica ≤ 90 mmHg), b) alterato stato di coscienza (Glasgow Coma Scale score ≤ 8), c) acidosi (Base Excess ≤ -6), d) coagulopatia (INR - *International Normalized Ratio* ≥ 1 , o tempo parziale di tromboplastina ≥ 40 sec), e) età (≥ 70 anni) (Pape et al., 2014). La combinazione delle lesioni e i cambiamenti fisiopatologici sono associati ad una elevata morbidità e mortalità, con prevalente interessamento della regione toracica e addominale e maggiore necessità di rianimazione cardiopolmonare,

intubazione, inserimento di drenaggi toracici e trattamenti trasfusionali. Il politrauma identifica una sindrome in cui la disregolazione del sistema immunitario risulta uno dei principali meccanismi patofisiologici legati allo sviluppo della Sindrome da disfunzione multiorganica (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome* o MODS) e ad un *exitus* peggiore (Butt e Shrestha, 2008; Saadia e Schein, 1999). La gravità del danno conseguente al trauma svolge un ruolo primario nell'attivazione dell'infiammazione, che può ulteriormente aggravarsi in seguito a stimoli tardivi fino a al coinvolgimento sistemico di una risposta immunitaria esagerata e incontrollata, con progressivo cedimento organico.

1.3 Epidemiologia e mortalità

Il trauma è una delle principali cause di morbidità e mortalità sia nell'uomo sia negli animali. Diversi studi epidemiologici dimostrano infatti che esso conta tra le sue vittime circa il 12% dei pazienti critici che si presentano negli ospedali veterinari (Hayes et al., 2011).

In medicina umana il trauma è la prima causa di morte nelle persone di età inferiore a 35 anni e la terza causa di morte in soggetti di tutte le età, nonostante le misure di sicurezza siano state negli anni incrementate e migliorate (Lyn-Sue et al., 2006; Peng et al., 1998).

Sia in letteratura umana che in veterinaria emerge che i soggetti più frequentemente colpiti sono giovani e di sesso maschile. Nei piccoli animali si evidenzia poi la presenza di una significativa componente di pazienti in età geriatrica, mentre nell'uomo questo dato non è riportato (Hall et al., 2014). In uno studio condotto da *Streeter et al.* nel 2009, il 9% dei soggetti traumatizzati è rappresentato da cani anziani e la maggior parte di questi risulta affetto da comorbidità come patologie cardiache, endocrine e renali croniche. Inoltre, è stato evidenziato che i gatti di sesso maschile vivano maggiormente in ambiente misto e che siano più frequentemente coinvolti in eventi traumatici rispetto alle femmine. In letteratura viene riportato che i traumi subiti dai pazienti di specie felina

siano di solito di origine sconosciuta, seguiti dai traumi contusivi, da morso e infine da investimento (Hall et al., 2013).

Nonostante diversi studi riportino che la sopravvivenza nei cani con lesioni traumatiche sia dell'85-91%, queste rappresentano la seconda principale causa di morte dopo le neoplasie nei soggetti di età superiore a un anno e dopo le malattie infettive in quelli di età inferiore (Streeter et al., 2009; Fleming et al., 2011). È di notevole importanza sottolineare che nell'ambito del politrauma le percentuali di mortalità e di morbidità aumentino rispetto a quelle ottenute dalla somma delle singole lesioni, per la compartecipazione delle insufficienze funzionali che ne derivano (Butcher e Balogh, 2009).

Questo concetto è, per esempio, particolarmente evidente in pazienti che hanno subito un trauma cranico: è stato dimostrato che l'ipotensione arteriosa e l'ipossia hanno effetti deleteri su mortalità ed esiti neurologici del politraumatizzato (Harmsen et al., 2015). In medicina umana infatti la principale causa di morte dei pazienti traumatizzati consegue allo *shock* emorragico, seguito dai traumi di grave entità a carico del sistema nervoso centrale (Cantle e Cotton, 2017).

Di particolare interesse è inoltre l'andamento trimodale che assume la mortalità nel trauma e che dipende dal tipo di lesione e dal tempo trascorso prima di intraprendere un trattamento adeguato (Foëx, 1999):

- Il primo picco di mortalità (immediata) è causato principalmente da massive emorragie, lesioni encefaliche ed ostruzioni delle vie aeree. Si verifica in seguito agli effetti immediati del trauma, con morte sul luogo dell'evento o nella prima ora successiva nel 53-72% dei pazienti (Lenz et al., 2007).
- Il secondo picco di mortalità (precoc) si verifica nelle prime 24 ore dopo l'evento traumatico ed è imputabile a stati di ipossia, ipovolemia o traumi cranici gravi. In questa fase la qualità dell'assistenza al traumatizzato è di fondamentale importanza per la sopravvivenza del paziente. La corretta gestione dell'animale traumatizzato permette di diminuire significativamente la mortalità, con particolare riferimento al controllo delle vie aeree, al

trattamento dello pneumotorace iperteso e alla fluidoterapia di rianimazione adeguata (Sterling et al., 2014).

- Nel caso il paziente riesca a sopravvivere esiste la possibilità che si verifichi un terzo picco di mortalità (tardiva) molti giorni o settimane dopo il trauma. La causa è, nella maggior parte dei casi, imputabile alla presenza di lesioni non diagnosticate o allo sviluppo di SIRS e sepsi o di MODS.

Seppure l'andamento trimodale della mortalità a seguito del trauma sia ampiamente riconosciuto, alcuni studi non hanno riportato la medesima distribuzione all'interno della propria popolazione. Nello studio di Demetriades et al. del 2005 viene evidenziato solo il primo e il secondo picco di mortalità, invece in quello di De Knecht et al., del 2008 risulta un solo picco di mortalità (causata da danni al sistema nervoso centrale e imponenti emorragie) predominante durante la prima ora dopo l'evento. È probabile che questa differenza tra gli studi più recenti e il lavoro riportato da Trunkey nel 1983 sia dovuta al miglioramento delle strutture ospedaliere e alla formazione di equipe (De Knecht et al., 2008).

1.4 Fisiopatologia del trauma

1.4.1 La risposta infiammatoria aspecifica

In seguito all'evento traumatico si verifica una cascata di eventi che porta ad un'iniziale risposta infiammatoria locale aspecifica, a cui si sovrappone la risposta immunitaria innata del paziente.

L'insulto tissutale determina la rottura delle membrane cellulari con liberazione di fosfolipidi, con conseguente rilascio di acido arachidonico, che viene sottoposto all'azione delle lipossigenasi e delle ciclossigenasi (Roumen et al., 1995).

La lesione traumatica promuove inoltre la liberazione di prostaglandine pro-infiammatorie e il rilascio di istamina, che inducono una vasodilatazione e il richiamo di mediatori chimici e cellule dell'infiammazione nel sito di lesione (Lenz et al., 2007).

Un ruolo fondamentale nel processo infiammatorio è svolto dai leucociti, in particolare dai granulociti neutrofili e dai macrofagi, con liberazione di specie reattive dell'ossigeno

(*Reactive Oxygen Species* o ROS) con conseguente richiamo di citochine, Interleuchina-8 (IL-8) e molecole d'adesione (Tsukamoto et al., 2010). L'attivazione cellulare e il conseguente rilascio di citochine aumentano la permeabilità endoteliale e promuovono il *leakage* di liquidi e proteine, responsabili dell'edema tissutale (Kumar et al., 2011).

1.4.2 La risposta immunitaria innata

Lo stress ipossico e il danno tissutale conseguenti al trauma attivano i sistemi immunitario e neurormonale e determinano il rilascio di segnali endogeni (*Damage-Associated Molecular Patterns* o DAMPs), che hanno il compito di mantenere l'omeostasi. Tuttavia, queste reazioni possono sfociare in un meccanismo a *feedback* positivo che porta ad un'eccessiva produzione di citochine e ad un'inflammation incontrollata (Simmons et al., 2013). Nello studio di *Zhang et al.* del 2010 viene riportato uno stato simil-sepsi in seguito al rilascio di DAMPs di origine mitocondriale e successivo sviluppo di una Sindrome della risposta infiammatoria sistemica (*Systemic Inflammatory Response Syndrome* o SIRS).

Nella prima fase che segue l'evento traumatico la SIRS è regolata da proteine di fase acuta, agenti pro-infiammatori e da molecole di adesione cellulare, bilanciata da un contemporaneo rilascio di mediatori anti-infiammatori (Xiao et al., 2015).

Nel paziente politraumatizzato la combinazione di gravi lesioni porta allo sviluppo di un'eccessiva risposta infiammatoria sistemica che può evolvere in uno stato infiammatorio persistente, immunodepressione e una sindrome catabolica, che predispone l'organismo ad infezioni settiche e al rilascio di ulteriori DAMPs e PAMPs, (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*), perpetuando così un circolo infiammatorio vizioso (Zhang et al., 2010).

La risposta immunitaria è caratterizzata da un susseguirsi di eventi, con un contemporaneo coinvolgimento di numerose componenti:

- a) il sistema del complemento, composto da proteine plasmatiche, attivate in maniera aspecifica in seguito ad un insulto o un'infezione, coinvolte nei meccanismi di protezione dell'organismo (Zarkadis et al., 2001)

- b) il sistema chinina-callicreina e la cascata della coagulazione (Keel e Trentz, 2005)
- c) le citochine, proteine endogene a basso peso molecolare e con diversi effetti biologici, modulano tale risposta innata, stimolando o inibendo l'attività secretoria, l'attivazione, la proliferazione e la differenziazione di altre cellule infiammatorie e delle citochine stesse, mediante segnali intracellulari innescati dal legame tra citochina e il suo recettore di membrana. Le citochine pro-infiammatorie ed anti-infiammatorie, i loro mediatori e recettori, sono tuttora materia di studio, in quanto indicatori e predittori di morbidità e mortalità nei pazienti traumatizzati (DeLong e Born, 2004). L'equilibrio tra gli effetti delle citochine pro-infiammatorie e anti-infiammatorie è fondamentale per l'evoluzione della malattia nel breve e nel lungo periodo.

Le proteine di fase acuta (*Acute Phase Proteins APPs*), prodotte dal fegato e altri tessuti, potenziano l'azione protettiva nei confronti delle strutture danneggiate e dei meccanismi antimicrobici. La risposta di fase acuta è molto rapida, arrivando a svilupparsi prima della risposta immunitaria aspecifica e, spesso, anche delle manifestazioni cliniche. Pertanto, può essere considerata come uno dei più precoci *marker* di diversi processi patologici, compreso il trauma, aumentando fino a 100 volte rispetto ai valori basali (Cerón et al., 2005). Le proteine di fase acuta più studiate nel cane e nel gatto sono rispettivamente la CRP e la SAA, rilevabili nel siero già dopo 48 ore dall'evento traumatico.

1.4.3 La sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS)

Il danno tissutale conseguente al trauma determina una risposta infiammatoria, con rilascio di mediatori pro-infiammatori, quali citochine e fosfolipidi, con l'obiettivo di distruggere il tessuto danneggiato, promuovere i meccanismi di riparazione tissutale ed eliminare gli agenti di infiammazione (Hensler et al., 2002).

La risposta dell'organismo all'evento traumatico può evolvere in maniera eccessiva con rilascio sistemico di mediatori dell'infiammazione che definiscono la SIRS, che può portare ad un progressivo deterioramento clinico dovuto all'iporeattività vascolare, all'aumentata permeabilità endoteliale, all'ipercoagulabilità e, negli stadi finali, anche all'insufficienza cardiocircolatoria, danno multiorganico e morte (Torrente et al. 2015). L'organismo controbilancia questa eccessiva risposta pro-infiammatoria, attivando dei meccanismi modulatori definiti nel complesso Sindrome da risposta anti-infiammatoria compensatoria sistemica (*Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome* o CARS). Tuttavia, più che di un meccanismo compensatorio, sembra si tratti di un tentativo da parte delle difese immunitarie dell'ospite di trovare un precario equilibrio tra SIRS e CARS, affinché da un lato si verifichino i meccanismi di riparazione tissutale e si limiti l'entrata dei microrganismi, ma dall'altra si evitino processi infiammatori troppo aggressivi che possono sfociare in un eccessivo danneggiamento dei tessuti. Il raggiungimento dell'azione bilanciata tra i due meccanismi prende il nome di Sindrome da risposta anti-infiammatoria mista (*Mixed Anti-inflammatory Response Syndrome* o MARS) ed è in grado di portare l'organismo all'omeostasi (Keel e Trentz 2005).

Lo squilibrio a favore di una delle due componenti della risposta infiammatoria conduce ad una grave alterazione dell'omeostasi che, se non ristabilita in tempi brevi, può portare ad un danno multiorganico. L'immunoparalisi rende il paziente vulnerabile alla colonizzazione da parte di microrganismi e predisposto a gravi complicazioni, come sepsi e *shock* settico, con conseguente insufficienza multiorganica (Hietbrink et al. 2006).

Ipotesi moderne propongono che l'insulto traumatico stimoli simultaneamente sia la risposta pro-infiammatoria (SIRS) sia quella anti-infiammatoria (CARS) e che lo squilibrio tra l'intensità e il bilanciamento delle due componenti sia alla base della MODS (Saulia et al., 2017).

1.5 La MODS nel trauma

La MODS è una condizione di insufficienza multiorganica nel paziente critico acuto talmente grave da non permettere il mantenimento dell'omeostasi in assenza di interventi terapeutici. Il trauma e la SIRS sono tra i più comuni insulti primari a determinare la MODS; tra gli insulti secondari che possono contribuire al suo sviluppo riconosciamo gli interventi chirurgici, le reazioni farmacologiche e gli insulti secondari come le infezioni ospedaliere (Silverstein e Hopper, 2014). È stato Baue nel 1975 per primo a descrivere le alterazioni riscontrate nell'analisi post mortem dei pazienti ricoverati in terapia intensiva, intuendo la relazione tra il danno ad un sistema organico e la disfunzione degli altri (Baue, 1975).

In medicina umana l'incidenza della MODS nel paziente traumatizzato varia tra il 7 e il 66%, e nonostante i recenti progressi nella gestione pre- e intra-ospedaliera dei pazienti, questo disordine rimane associato ad un'alta mortalità tardiva e una maggiore durata della degenza in ospedale. La mortalità associata alla MODS varia tra il 27 e il 100%, in base al numero dei sistemi organici colpiti. Con il coinvolgimento di 4 organi la mortalità risulta massima (Llompert-Pou et al., 2014). Nast-Kolb et al., nel 2001, documentano una significativa diminuzione della mortalità a seguito di traumi multipli negli ultimi 25 anni. Questo miglioramento non è stato correlato ad un decremento dell'incidenza delle disfunzioni, ma all'introduzione di nuove strategie terapeutiche in grado di diminuire la mortalità in corso di MODS. Tuttavia, la MODS è ancora una delle principali cause di morbidità, e mortalità, coinvolgendo principalmente pazienti con patologie concomitanti, che hanno sviluppato gravi complicazioni e di età avanzata (Nast-Kolb et al., 2001).

Ruolo fondamentale nella patogenesi della MODS viene riconosciuto agli squilibri immunitari che portano all'instaurarsi della SIRS, di cui si è discusso precedentemente. Infatti, nei pazienti traumatizzati la persistenza di danni primari, associati ai danni secondari, e di uno squilibrio tra meccanismi pro- ed anti-infiammatori possono essere responsabili dell'evoluzione della risposta infiammatoria sistemica da una forma reversibile ad una irreversibile a carico di numerosi organi (Bone et al., 1997).

Tuttavia, un trauma di grave entità può essere sufficiente affinché si crei una reazione infiammatoria massiva, con conseguenti effetti dannosi sulla funzione di organi anche distanti dal sito traumatico iniziale, determinando così un danno multiorganico (Moore e Moore, 1995).

La MODS può infatti essere classificata in:

- Primaria o precoce se è il risultato di un insulto grave e massivo o di un processo patologico a carico di un organo
- Secondaria o tardiva se si verifica in seguito ad una risposta sistemica e i segni clinici variano a seconda della gravità dei danni e dei tessuti colpiti

Proprio per questo motivo in umana esistono diversi sistemi di score clinico, tra i quali citiamo il *MODS score* e il *SOFA score*, che permettono di valutare la funzionalità degli organi colpiti (Dewar et al., 2009).

Gli apparati più frequentemente coinvolti da questa disfunzione sono, in ordine, l'apparato respiratorio, l'apparato gastro-enterico, il fegato, i reni, il sistema nervoso centrale e periferico e l'apparato cardiocircolatorio.

Sia nell'uomo che nel cane l'apparato maggiormente coinvolto è sicuramente il respiratorio, in cui si riscontra la comparsa dei segni clinici entro 24-72 ore dall'evento traumatico, con l'insorgenza di un'insufficienza respiratoria che può culminare nella Sindrome da *distress* respiratorio acuto (*Acute Respiratory Distress Syndrome* o ARDS) (Antonelli et al., 1999).

Questa disfunzione multiorganica è sicuramente una delle principali cause di morte nei pazienti ricoverati in terapia intensiva ed è stato stimato che, quando la SIRS sfocia in MODS, la mortalità può aumentare dal 50 all'80% (Hietbrink et al., 2006).

In letteratura viene documentato come il danno endoteliale, l'alterazione della permeabilità vascolare, i disturbi della microcircolazione connessi all'ipossia cellulare e l'apoptosi delle cellule parenchimatose siano coinvolti nello sviluppo della disfunzione e insufficienza multiorganica (Ciesla et al., 2004).

Sono stati ipotizzati diversi meccanismi che conducono alla disfunzione multiorganica. Uno di questi è rappresentato dalla **teoria microcircolatoria**, secondo la quale lo *shock* emorragico, frequentemente riscontrato nei pazienti traumatizzati, sia alla base dell'ipoperfusione generalizzata. La fluidoterapia di rianimazione è il trattamento più

indicato per ristabilire questa instabilità cardiovascolare. Il danno ischemico e la successiva riperfusione dell'intestino causano il rilascio di citochine pro-infiammatorie, di lipidi e proteine nel sistema linfatico e circolatorio, stimolando e attivando i granulociti neutrofili polimorfonucleati (PMN). L'evidenza di una neutrofilia agli esami già poche ore dopo l'evento traumatico è indicativa di una immissione in circolo di PMN attivati e rappresenta una iniziale finestra di vulnerabilità per il paziente. Se a questa condizione si sommano successivi insulti, l'organismo può andare incontro ad alterazioni d'organo fino allo sviluppo di MODS precoce. In pazienti che sviluppano questa sindrome si osserva neutropenia tra le 6 e le 12 ore post-trauma conseguente all'attivazione dei PMN attivati e successiva migrazione verso gli organi target. Gli effetti citotossici diretti della degranulazione, del rilascio di ossido nitrico, di ROS e di citochine pro-infiammatorie, come IL-8, IL-6, TNF α , sono alla base del danno d'organo (Mizock, 2009).

Anche le **trasfusioni ematiche** hanno un importante ruolo nello sviluppo di MODS. Nello studio condotto da Dunne et al., viene documentata una significativa associazione tra il trattamento trasfusionale nelle prime 24 ore e la mortalità, lo sviluppo di SIRS e una permanenza più lunga in terapia intensiva. Una riduzione dei trattamenti trasfusionali durante la rianimazione è stata correlata con un *exitus* migliore e minore sviluppo di MODS. Sembra infatti che il sangue trasfuso agisca come uno stimolo infiammatorio, in grado di attivare i neutrofili e stimolare una risposta infiammatoria sistemica e danno d'organo precoce (Dunne et al., 2004; Lynch et al., 2015). Gli emocomponenti sono immunoattivi, contengono citochine pro-infiammatorie e lipidi e hanno un effetto immunosoppressivo precoce, che predispone il paziente allo sviluppo di CARS, infezioni e MODS tardiva, oltre che precoce. Anche le sole piastrine, plasma e fattori della coagulazione sono immunoattivi e potrebbero comportarsi come insulto secondario (Brady e Otto, 2001)

Tuttavia, in assenza di insulti secondari precoci, lo stimolo dei PMN e conseguente neutrofilia iniziale si risolvono nell'arco di 36 ore senza nessun danno d'organo.

Il paziente politraumatizzato presenta comunque un elevato rischio di sviluppo di MODS tardiva. La risposta infiammatoria sistemica si evolve in parallelo alla risposta

compensatoria antiinfiammatoria; uno squilibrio verso la CARS può rappresentare una seconda finestra di vulnerabilità, alterando l'immunocompetenza del paziente e aumentando il rischio di una MOF tardiva (Dewar et al., 2009).

Un'altra teoria circa le cause che possono condurre allo sviluppo di MODS vede l'**ipossia tissutale** come principale causa di danno cellulare in organi terminali. L'inadeguata disponibilità di ossigeno limita le riserve di adenosina trifosfato (ATP), inducendo le cellule a mutare la loro espressione genetica, portando alla produzione di radicali liberi. Anche le alterazioni emostatiche che predispongono alla formazione di microtrombi giocano un ruolo nell'origine e nella progressione del danno d'organo (Brady e Otto, 2001).

In corso di MODS conseguente all'evento traumatico l'intestino gioca un ruolo importante. Secondo alcuni autori potrebbe verificarsi una **traslocazione batterica** da tratti gastrointestinali ischemici in pazienti con SIRS. L'invasione batterica secondaria all'ischemia del mesentere conduce al rilascio di citochine. Unitamente al rilascio di mediatori dell'infiammazione, la batteriemia può portare ad un danno d'organo terminale (Brady e Otto, 2001). Con questa teoria è possibile spiegare perché non si ritrovi nessun sito di infezione in circa il 30% dei pazienti che muore in seguito al danno multiorganico (Giannoudis, 2003). Le alterazioni del tratto intestinale e della barriera mucosale sembrano giocare un ruolo importante come risorsa endogena di batteri e mediatori dell'infiammazione. La stasi gastrointestinale, inoltre, limita il supporto nutrizionale e permette la crescita batterica, promuovendo successivamente la rottura della barriera mucosale. Il meccanismo attraverso cui il danno intestinale conduce alla MOF non è ancora ben chiaro (Tsukamoto et al., 2010). Meakins e Marshal nel 1986 hanno suggerito che l'intestino possa rappresentare il "motore" della MODS. Secondo questa teoria nei pazienti critici le alterazioni della microcircolazione determinano la perdita dell'integrità della barriera intestinale, la conseguente traslocazione di batteri e endotossine nel circolo sistemico, lo sviluppo di SIRS e MODS (Meakins e Marshal, 1986). Una teoria più recente, invece sostiene che in corso di SIRS vi sia un'attivazione del sistema immunitario intestinale con massivo rilascio nel sistema linfatico intestinale di una grande quantità di DAMPs (Assimakopoulos et al., 2018).

1.6 La Coagulopatia acuta traumatica

In letteratura umana l'emorragia massiva è una delle maggiori cause di morte nei soggetti che hanno subito un trauma, mentre la coagulopatia emorragica risulta una delle principali cause di morte nelle prime 24 ore successive all'evento traumatico (Spinella e Holcomb, 2009). Sempre nell'uomo è inoltre riportato che il 25-34% dei soggetti che ha riportato lesioni gravi ed emorragie importanti sono in uno stato di ipocoagulabilità all'arrivo in Pronto Soccorso e questa condizione è associata ad un aumento del rischio di mortalità precoce (Ganter e Pittet, 2010).

Purtroppo, in medicina veterinaria gli studi al riguardo sono ancora esigui rispetto alla letteratura umana, ma negli ultimi anni questo argomento ha interessato diversi ricercatori. Nel lavoro prospettico svolto da Holowaychuk et al. nel 2014 viene riportato che un quarto dei pazienti traumatizzati con emorragia interna necessitasse di un trattamento trasfusionale.

La coagulopatia traumatica acuta (*Acute Traumatic Coagulopathy* o ATC) è caratterizzata da una condizione di ipocoagulabilità non indotta da cause iatrogene (Mitchell et al., 2017) e, in passato, si pensava che questa condizione fosse principalmente dovuta alla perdita, alla disfunzione e all'emodiluizione dei fattori emostatici e delle piastrine.

Nell'ultimo decennio invece si è scoperto che l'ATC è una coagulopatia endogena e ben distinta, che si sviluppa entro 30 minuti da un grave evento traumatico, prima di qualsiasi manovra terapeutica ed indipendentemente da eventuali alterazioni dell'assetto emostatico (Engels et al., 2011).

I meccanismi che sono alla base di questa alterazione emostatica sono multifattoriali e conseguono all'attivazione della proteina C, al danno endoteliale, alla SIRS, alla deplezione di fibrinogeno e alla disfunzione piastrinica. Anche la risposta simpatico-adrenergica dose-dipendente mediante rilascio di catecolamine concorre a determinare un danno a carico del glicocalice (Palmer e Martin, 2014). Ulteriori fattori implicati sono l'ipotermia e l'acidosi metabolica, che si riscontrano spesso nei pazienti traumatizzati,

e che amplificano ulteriormente l'alterazione emostatica. Tutte queste variabili contribuiscono a determinare una riduzione della forza del coagulo, un'autoeparinizzazione ed iperfibrinolisi. Ulteriori fattori che possono concorrere a peggiorare questa condizione sono l'emodiluizione, conseguente ad una fluidoterapia di rianimazione aggressiva, all'inappropriato utilizzo di emocomponenti e trattamenti chirurgici prolungati (Simmons e Powell, 2016).

Diversi studi in umana hanno messo in evidenza come circa un quarto dei pazienti gravemente traumatizzati all'ammissione in pronto soccorso presentino un'instabilità emodinamica e una coagulopatia acuta traumatica (ATC) (Brohi et al., 2003; Maegele et al., 2006). Inoltre, è stata notata una maggiore frequenza di ATC nei pazienti con traumi cranici, traumi che coinvolgono le ossa lunghe e traumi penetranti (Engels et al., 2011). L'ATC è associata ad una maggiore necessità di trattamenti trasfusionali, maggiore incidenza di danno d'organo, maggiore durata dell'ospedalizzazione e della mortalità (Brohi et al., 2003; Maegele et al., 2007). Importante riscontro è che la precoce identificazione di questa alterazione, mediante il controllo del sanguinamento, un razionale utilizzo degli emocomponenti, una fluidoterapia controllata con ipotensione permissiva e il trattamento dell'iperfibrinolisi, migliorano l'*exitus* dei pazienti (Maegele et al., 2012).

Per la valutazione diagnostica della coagulopatia traumatica acuta vengono presi in considerazione due tipi di test: quelli tradizionali e quelli viscoelastici.

Nel caso dei test tradizionali, i parametri che più frequentemente vengono valutati sono il tempo di protrombina (PT), il tempo di tromboplastina attivata (aPTT), la conta piastrinica e il fibrinogeno ematico. In letteratura umana è riportato che un valore di PT aumentato di 1.2 volte rispetto al *range* di riferimento è predittivo di mortalità ed è inoltre indicativo della necessità di un trattamento trasfusionale: per questo, è stato proposto come *marker* per valutare la presenza di ATC.

In veterinaria invece valori di PT e aPTT aumentati di 1.5 volte sono stati definiti *cut-off* per oggettivare la presenza di una coagulopatia.

Tuttavia, aPTT e PT possiedono molti limiti nell'identificazione della coagulopatia traumatica acuta e non permettono una sua precoce identificazione: questi test offrono esclusivamente una valutazione statica dell'assetto coagulativo ed inoltre permettono di

analizzare solamente i mediatori plasmatici e gli eventuali stati di ipocoagulabilità (Frith e Brohi, 2010).

I test viscoelastici sono invece rappresentati dalla tromboelastografia (TEG) e dal tromboelastometro rotazionale (ROTEM), che valutano le caratteristiche del coagulo e sono in grado di analizzarne tutte le componenti che lo costituiscono, identificando non solo la condizione di ipocoagulabilità ma anche quella di ipercoagulabilità e di iperfibrinolisi.

Rispetto ai test tradizionali, i test viscoelastici sono quindi in grado di analizzare l'intero processo della coagulazione, arrivando a dimostrare che l'ATC è un'entità dinamica e imprevedibile, che passa attraverso diverse fasi: la normale coagulazione, una condizione di ipercoagulabilità, una di ipocoagulabilità e uno stato di iperfibrinolisi (Palmer e Martin, 2014).

Recenti studi randomizzati in umana hanno dimostrato che l'uso della TEG può risultare molto utile nell'aiutare il clinico ad oggettivare la necessità di trattamenti trasfusionali in caso di ATC, e, confrontata con le tecniche tradizionali, permette una riduzione statisticamente significativa della mortalità grazie al trattamento mirato in base alle specifiche alterazioni riscontrate (Gonzalez et al., 2017).

In veterinaria lo studio di Holowaychuk et al. del 2014 ha dimostrato che in cani con gravi lesioni traumatiche ed ipoperfusione, le misurazioni tromboelastografiche e l'aPTT si sono rivelate di supporto alla valutazione clinica nel determinare la necessità di trattamenti trasfusionali ed anche predittive di sopravvivenza.

In letteratura umana e veterinaria è stato evidenziato che l'ATC risulta essere associata alla severità del trauma: è infatti una condizione che si verifica raramente nei traumi di lieve entità.

Studi recenti condotti sulla specie canina mostrano come l'*Animal Trauma Triage score* (ATT *score*) sia risultato significativamente associato alle alterazioni di PT, aPTT e tromboelastometriche, suggerendo una maggiore probabilità di sviluppare coagulopatia traumatica acuta nei pazienti più gravemente compromessi; al contrario nella specie felina questo dato non è ancora stato evidenziato (Gottlieb et al., 2017).

1.7 La Triade della morte

I pazienti politraumatizzati con grave danno tissutale sono maggiormente a rischio di morte. Negli stadi tardivi del trauma e della rianimazione, la contemporanea presenza di coagulopatia, acidosi metabolica ($\text{pH} < 7.2$) ed ipotermia ($T < 33\text{-}34^{\circ}\text{C}$) viene definita “Triade della morte” (Palmer e Martin, 2014).

In seguito all’evento traumatico si verificano, fisiologicamente, una serie di rapide modificazioni dell’assetto emostatico, volte a mantenere un equilibrio tra la coagulazione e la fibrinolisi. L’obiettivo è quello di favorire l’emostasi e la guarigione dei tessuti lesionati, ma se l’estensione dell’area traumatizzata è elevata o se tali meccanismi sfuggono al controllo locale, si verifica una disseminazione del processo coagulativo all’interno del circolo ematico (Nast-Kolb et al., 1997). Inizialmente si sviluppa uno stato di ipercoagulabilità, caratterizzato da un aumento della formazione della trombina e una riduzione della cascata fibrinolitica, con formazione di coaguli e aumento dell’interazione tra le cellule endoteliali e i leucociti. Successivamente il consumo dei fattori della coagulazione (fase di ipocoagulabilità) e la disfunzione piastrinica si rendono responsabili di sanguinamenti diffusi (Cohen e Christie, 2017; Keel e Trentz, 2005).

La contemporanea presenza di ipotermia porta ad una riduzione dell’aggregazione e dell’adesione piastrinica e ad una diminuita attività del fattore tissutale, condizione difficile da evidenziare mediante l’impiego dei test classici, dal momento che questi vengono effettuati dopo il riscaldamento del campione. L’ipotermia è molto frequente nei pazienti traumatizzati e consegue all’esposizione ambientale prolungata, alla perdita ematica, alle lesioni cutanee estese ed alle esposizioni cavitari; è una situazione che richiede un intervento immediato con riscaldamento attivo, tramite l’utilizzo di coperte, fluidi caldi ed altri elementi riscaldanti (Wolberg et al., 2004; Frith e Brohi, 2010). Il trattamento precoce è di fondamentale importanza e lo dimostra lo studio di Michelson et al. del 1994, in cui si mette in evidenza come le complicazioni ematologiche conseguenti all’ipotermia siano reversibili riportando la temperatura a valori fisiologici. Inoltre, l’ipotermia prolungata determina diverse ripercussioni sistemiche, con effetti neurologici, cardiovascolari, respiratori, renali ed epatiche. È stato infatti dimostrato,

per esempio, che il metabolismo cerebrale negli adulti diminuisce del 7% per ogni grado centigrado perso.

Diversi studi in medicina umana hanno rivelato che l'ipotermia risulta essere associata a mortalità in un'elevata percentuale di soggetti traumatizzati quando la temperatura del paziente scende al di sotto di 32°C (Perlman et al., 2016).

Infine, la contemporanea condizione di acidosi determina l'inibizione del complesso funzionale dei fattori della coagulazione con un conseguente peggioramento generale del paziente e dell'acidosi stessa (Cohen e Christie, 2017).

In uno studio condotto su un modello suino, dopo l'induzione di un'acidosi metabolica, è stato evidenziato, mediante tecniche viscoelastiche, uno stato di ipocoagulabilità dovuta al significativo decremento delle concentrazioni di fibrinogeno e della conta piastrinica (Darlington et al., 2011). Engström et al. nel 2006 ha documentato mediante tromboelastografia una difficoltà nella formazione del coagulo col progressivo peggioramento dell'acidemia.

Tuttavia, quando l'acidosi e l'ipotermia si verificano contemporaneamente, si viene a creare un effetto sinergico che interferisce con lo svolgimento delle corrette funzioni coagulative, che invece non si alterano quando si presenta soltanto lo stato di acidosi: l'ipotermia viene quindi considerata un fattore di rischio indipendente per la mortalità, al contrario dell'acidosi (Perlman et al., 2016).

Un trattamento terapeutico tardivo nei confronti dell'ipotermia, dell'acidosi e della coagulopatia porta inevitabilmente alla perpetuazione e peggioramento di tutte queste condizioni, risultando in una prevedibile, ma irreversibile, progressione del paziente verso la morte (Gerecht, 2014).

1.8 Score di gravità

Il trauma è un problema comune nel cane e nel gatto. Dagli anni '80 si è cominciato a ipotizzare che fattori come età, gravità della lesione, patologie concomitanti e necessità di trattamenti intensivi, potessero influire sull'*exitus* dei pazienti traumatizzati. Da qui nacque l'ipotesi che, come avviene in medicina umana, anche in medicina veterinaria

potesse essere importante l'utilizzo di strategie di *scoring* volte a predire la prognosi in cani e gatti critici. Shores nel 1988 è stato uno dei primi a sviluppare un metodo di *score*, *Small Animal Coma Scale* (SACS), per la valutazione di animali con trauma cranico e/o disfunzioni neurologiche, che si è mostrato efficace nel predire l'*exitus* di questi pazienti. Successivamente Kirby, nel 1991, classifica le lesioni traumatiche in 4 categorie: lievi, moderate, gravi e catastrofiche, senza però validare statisticamente questi schemi di classificazione (Streeter et al., 2009; Rockar et al., 1994).

I sistemi di *score* che indagano patologie gravi sono tipicamente basati su un numero fisso di variabili cliniche, in grado di predire il rischio di mortalità, fornendo basi oggettive per effettuare il triage nel momento dell'ammissione in pronto soccorso e supportando le ricerche scientifiche per quanto riguarda la stratificazione della popolazione secondo il rischio. La stesura di uno *score* clinico deve essere validato su un adeguato numero di pazienti, deve basarsi su criteri oggettivi e deve essere facile da eseguire, ma accurato al tempo stesso (LeGall, 2005).

1.8.1 Shock Index (SI)

Lo *shock index* (SI) è uno *score* definito come il rapporto tra la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa sistolica. È stato sviluppato a partire da modelli animali suini allo scopo di individuare condizioni di *shock* al momento dell'ammissione in pronto soccorso e monitorare la risposta ai trattamenti (Porter et al., 2013). Il calcolo di questo indice fornisce una misura oggettiva del grado di *shock* rispetto alla singola valutazione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa sistolica, specialmente in pazienti in *shock* ipovolemico (Peterson et al., 2013).

SI rimane poco investigato nel campo della medicina veterinaria: uno studio condotto su modelli animali con trauma cranico e perdite ematiche ha documentato la sua correlazione con il grado di emorragia per traumi cranici lievi, ma non per traumi cranici moderati. Questi risultati hanno portato alla considerazione che lo SI dovrebbe essere utilizzato con cautela in corso di trauma cranico moderato allo scopo di identificare uno *shock* emorragico (McMahon et al., 2010).

Peterson et al., in uno studio svolto su 78 cani sani e 38 cani in *shock* emorragico, stabiliscono un *range* di normalità per lo SI di 0,57-1,53 con una mediana di 0,91. Benché alcuni pazienti in *shock* emorragico si siano presentati con un SI all'interno dei *range* di normalità, il 92% dei pazienti in *shock* ha presentato uno SI $> 0,91$. Nel caso in cui venga utilizzato come *cutoff* 0,9 è presente un'alta sensibilità, ma una bassa specificità nell'identificare un paziente in *shock* emorragico. Alla luce di questi risultati un SI $> 0,9$ dovrebbe aumentare il sospetto di una potenziale emorragia in atto indirizzando il medico verso la necessità di svolgere ulteriori approfondimenti diagnostici (Peterson et al., 2013).

Dallo studio di Porter et al. del 2013, invece, emerge un *range* di normalità di 0,37 – 1,30 e un SI > 1 come indicatore altamente sensibile e specifico in grado di distinguere animali in *shock* da animali sani. Tale valore viene confermato dallo studio di McGowan et al. del 2017, in cui vengono indagate le variazioni della pressione arteriosa sistolica, della frequenza cardiaca e del loro rapporto in cani donatori di sangue durante il prelievo ematico. Gli autori evidenziano come SI aumenti significativamente in cani sani dopo una donazione di sangue e tale indice si è dimostrato un indicatore specifico e sensibile di una lieve, ma acuta perdita ematica. Nonostante pressione e frequenza cardiaca subiscano alterazioni, queste potrebbero non essere sufficienti da discostarsi dal *range* di normalità, rendendo difficoltoso il riconoscimento di uno stato di *shock* in pazienti con lieve perdita ematica. Sulla base di questo studio gli autori confermano che un SI > 1 possa essere utilizzato come indicatore precoce di perdita ematica (McGowan et al., 2017)

Nel campo della medicina umana Cannon et al. nel 2009 deducono che pazienti traumatizzati con uno SI $\geq 0,9$ hanno una probabilità di decesso e necessità di trasfusioni maggiore. Nonostante questa deduzione, gli stessi autori però ritengono poco utile lo *Shock Index* nella valutazione di un paziente in *shock* emorragico (Cannon et al., 2009).

1.8.2 *Animal Trauma Triage Score (ATTS)*

Un trauma *score* permette di caratterizzare in maniera numerica le lesioni conseguenti all'evento traumatico e fornisce un significato obiettivo ed oggettivo nei confronti di una popolazione di pazienti eterogenea. Questo stesso metodo può essere utilizzato per distribuire e classificare i pazienti a scopi di ricerca e a scopo prognostico per i pazienti che arrivano in pronto soccorso. L'*Animal Trauma Triage scoring system* è stato sviluppato a partire dalle linee guida per il *triage* dei pazienti traumatizzati e sulla base dell'esperienza clinica dello staff del pronto soccorso. Sono state elaborate sei categorie (perfusione, attività cardiaca, respiro, stato di occhi/muscolo/tegumento, scheletro, SNC/SNP) a cui è stato assegnato un punteggio da 0 a 3 (in cui 0 indica lesioni lievi o nessuna lesione, e 3 lesioni molto gravi) tramite l'uso di una lista di criteri predeterminati (**Figura 1.1**). I singoli punteggi vengono poi sommati tra loro definendo un punteggio proporzionale alla gravità clinica. Lo studio di Rockar, Dobratz e Shofer, svolto nel 1994, documenta come questo *score* sia in grado di stimare una prognosi dei pazienti traumatizzati, associando l'aumento di un punto ad un aumento della probabilità di morte di 2,6 volte. Inoltre, l'ATTS permette di predire la probabilità di sopravvivenza nei 7 giorni successivi all'ammissione e di rilevare, mediante il seriale monitoraggio, l'eventuale aggravamento o miglioramento del paziente, di guidare le scelte terapeutiche e valutare la risposta ai trattamenti impostati (Rockar et al., 1994).

L'ATT *score* è ampiamente utilizzato nella pratica clinica e un valore di ATT *score* ≥ 5 , secondo l'indagine svolta da Hall et al., possiede l'83% di sensibilità e il 91% di specificità nel predire la possibilità di non sopravvivenza dei cani oggetto di studio, confermando il suo ruolo prognostico (Hall et al., 2014).

L'ATT *score* è stato utilizzato in diversi studi, in cui è emersa una sua correlazione con molte variabili:

- Lynch et al. nel 2015 correlano il valore di ATTS con una maggiore probabilità di ricevere trattamenti trasfusionali ed evidenziano come un punteggio di 5.9 ± 2.2 sia correlato ad una maggiore probabilità di richiedere trasfusioni durante il periodo del ricovero (Lynch et al., 2015);

- Dallo studio di Hall et al., valori di ATTS più alti sono stati correlati con un'ospedalizzazione più lunga, maggiore necessità di interventi chirurgici e maggiori costi, rispetto ad un cane con un punteggio più basso. Questo fattore acquisisce importanza nel momento della comunicazione con il proprietario durante la valutazione iniziale (Hall et al., 2014);
- Lo studio di Wingfield e Raffe mostra che, per ogni incremento di un punto nel valore di ATTS, le probabilità di un animale di non arrivare alla dimissione aumentano di 2.3 volte (Wingfield e Raffe, 2002);
- Valori di ATTS più alti sono stati associati a somministrazione di maggiori volumi di infusione in corso di rianimazione fluida, rispetto a punteggi più bassi (Driessen e Brainard, 2006);
- Nello studio di Gottlieb et al. del 2017 viene evidenziata una correlazione tra alti punteggi di ATTS e la presenza di coagulopatia, suggerendo un maggior rischio di sviluppo di alterazioni emostatiche nei soggetti gravemente traumatizzati. Per ogni incremento di un 1 punto si evidenzia un aumento di 1,218 secondi in PT e di 6,018 secondi nel valore di aPTT (Gottlieb et al., 2017).

Grado	Perfusione	Attività Cardiaca	Respiro	Occhio Cute Muscoli	Scheletro	SNC/SNP
0	Mucose rosee ed umide TRC <2sec T rettale ≥ 37,8 °C Polso femorale ampio	Pulsazioni: Cane: 60 – 140 Gatto: 120 – 200 Ritmo sinusale normale	Frequenza respiratoria regolare Assenza di crepitii o rantoli Nessuna componente addominale nel respiro	Abrasioni o lacerazioni superficiali o poco profonde Occhio: assorbimento di fluoresceina nullo	Distribuzione del peso su 3 o 4 arti, assenza di fratture palpabili o lassità delle articolazioni	SNC: cosciente, da vigile a leggermente ottuso. Interesse per l'ambiente circostante. SNP: riflessi spinali normali; movimenti volontari e percezione dolore su 4 arti
1	Mucose congeste o rosa pallido; mucose secche con TRC: 0-2 sec T rettale ≥37,8 °C Polso femorale regolare	Pulsazioni: Cane: 140-180 Gatto: 200-260 Ritmo sinusale normale o extrasistoli sopraventricolari ≤20/min	Sforzo e frequenza respiratoria leggermente aumentati, con presenza di componente addominale Rumori alte vie aeree leggermente aumentati	Abrasioni o lacerazioni su tutto lo spessore senza coinvolgimento però dei tessuti profondi Occhio: lacerazione o ulcera corneale (no perforazione)	Frattura chiusa costole/appendicolare o mandibolare; Lassità/lussazione di un'articolazione Frattura pelvica con ileo e acetabolo intatto Frattura chiusa o esposta di 1 arto sopra il carpo o tarso	SNC: cosciente ma poco responsivo, depresso SNP: riflessi spinali non normali; movimenti volontari e percezione dolore su 4 arti
2	Mucose rosa molto pallido e molto secche TRC: 2-3 secondi T retale < 37,8 °C Polso femorale rilevabile ma debole;	Pulsazioni: Cane: >180 Gatto: >260 Aritmia ritmica;	Sforzo e frequenza respiratoria moderatamente aumentati, con presenza di componente addominale; Rumori alte vie aeree aumentati;	Abrasioni o lacerazioni su tutto lo spessore con coinvolgimento dei tessuti profondi; arterie e nervi e muscoli intatti; Occhio: perforazione corneale, foratura bulbo o proptosi;	Condizioni precedenti in forma multipla; Frattura esposta di un singolo osso lungo sopra carpo/tarso e con mantenimento dell'osso corticale; Frattura del cranio (non mandibolare);	SNC: non cosciente, ma responsivo al dolore; SNP: assenza movimenti volontari, percezione dolore intatta su 2 arti o assente su un solo arto;
3	Mucose grigie, blu o bianche; TRC 0 o > 3 sec T rettale <37,8 °C; Polso femorale non rilevabile;	Pulsazioni: Cane: ≤ 60 Gatto: ≤120 Aritmia aritmica;	Evidente sforzo respiratorio o rantoli / respirazione agonica / sforzi aritmici; Vie aeree con poco o nullo passaggio d'aria;	Penetrazione nella cavità addominale o toracica; Abrasioni o lacerazioni su tutto lo spessore con coinvolgimento dei tessuti profondi; Arterie, nervi e muscoli compromessi;	Frattura o lussazione vertebrale (non coccigea); Fratture esposte di più ossa lunghe o di un osso lungo sopra il carpo/tarso con perdita corticale;	SNC: non responsivo ad alcuno stimolo; convulsioni refrattarie; SNP: percezione dolore assente in 2 o più arti e nella zona perineale

Figura 1.1 *Animal Trauma Triage score* (modificato da Rockar et al., 1994)

1.8.3 Acute Patient Physiologic and Laboratory Evaluation Score (APPLE)

Nel 2010 G. Hayes et al. elaborano un sistema di classificazione dei pazienti critici ospedalizzati, con lo scopo di predire l'*exitus* del paziente, indipendentemente dalla patologia che ha determinato la necessità di ricovero in terapia intensiva. L'APPLE *score* identifica la gravità della condizione del paziente mediante valutazioni cliniche, laboratoristiche e strumentali effettuate nelle prime 24 ore dopo l'ammissione, correlandole con la possibilità di sopravvivenza.

Nonostante questo *score* non sia specifico per il trauma, nel cane è stata evidenziata una correlazione positiva tra l'APPLE *score* e la possibilità di predire l'*exitus* anche in un paziente traumatizzato.

Hayes et al., nel 2010 e nel 2011, hanno sviluppato due differenti varianti di APPLE *score* al fine di massimizzarne la possibilità di utilizzo: l'APPLE_{full} *score* che include 8 variabili nel gatto e 10 variabili nel cane, con una massima capacità predittiva (**Figura 1.3** e **Figura 1.5**) e APPLE_{fast} *score*, il quale include 5 variabili per entrambe la specie, adattabile in quelle condizioni in cui siano disponibili minori informazioni cliniche (**Figura 1.2** e **Figura 1.4**).

Per ognuna delle variabili viene stabilito un *range* di valori fisiologici e patologici e ad ognuno di essi viene assegnato un punteggio. Sommando i punteggi ottenuti per ogni variabile si ottiene un valore finale dello *score*, proporzionalmente associato ad una maggiore criticità del paziente.

L'APPLE *score* è un metodo di valutazione che considera diverse variabili allo stesso tempo. La potenza di un modello multi-variabile sta nel fornire un'idea dell'effetto di più fattori contemporaneamente, andando però a essere carente per quanto riguarda l'associazione tra una singola variabile e l'influenza di questa sulla possibilità di sopravvivere o meno. Per questo motivo l'associazione tra una singola variabile e la mortalità potrebbe essere molto diversa rispetto a quando viene considerata in un contesto multifattoriale (Hayes et al., 2010).

Nonostante la sua validità come ruolo prognostico nel paziente critico, per l'utilizzo dell'APPLE_{full} score sono necessarie strumentazioni cliniche e laboratoristiche, spesso non disponibili in tutte le strutture veterinarie, al contrario dell' APPLE_{fast} score che risulta più accessibile a molte realtà lavorative.

				Mentation score	5	6	7	10
				0	1	2	3	4
6	5	4	3	Temperature (C)	1			
<35.6	35.6-36.0	36.1-37.0	37.1-38.5	38.6-39.5	>39.5			
11		7		MAP (mmHg)	1			
<61		61-100		101-140	>140			
				lactate (mg/dL)	6	9	10	
				0-17.1	17.2-36.0	36.1-63.1	>63.1	
				PCV(%)	12	10	9	13
				<16	16-25	26-35	36-45	>45

Figura 1.2 Feline APPLE_{fast} Score (Hayes et al., 2011)

				Mentation score	4	7	8	9
				0	1	2	3	4
6	4	3		Temperature (C)	1			
<36.1	36.1-37.0	37.1-38.5		38.6-39.4	>39.4			
9	4			MAP (mmHg)	1			
<61	61-100			101-140	>140			
				lactate (mg/dL)	5	6	9	
				0-17.1	17.2-36.0	36.1-63.1	>63.1	
				PCV(%)	11	16	14	13
				<11	11-20	21-30	31-40	41-45
11	7			Urea (mg/dL)	12	7	6	
<14.9	14.9-21.3			21.4-24.9	25.0-32.5	32.6-69.8	>69.8	
12	9	11		Chloride (mEq/L)	11	7		
<111	111-115	116-118		119-122	123-125	>125		
				Body cavity fluid score 0	3	6		
					1	2		

Figura 1.3 Feline APPLE_{full} score (Hayes et al., 2011)

7 <84	8 84-102	9 103-164	10 165-273	glucose (mg/dL) >273	
8 <2.6	7 2.6-3.0	6 3.1-3.2		albumin (g/dL) 3.3-3.5	2 >3.5
				lactate (mg/dL) <18.0	4 18.0-72.1
					8 72.2-90.1
					12 >90.1
5 <151	6 151-200	3 201-260		platelet count (x10 ⁹ /L) 261-420,000	1 >420
				mentation score 0	4 1
					6 2
					7 3
					14 4

Figura 1.4 Canine APPLE_{fast} Score (Hayes et al., 2010)

				creatinine (mg/dL) 0-0.62	1 0.63-1.35	8 1.36-2.26	9 >2.26
		9 <5.1		wbc (x10 ⁹ /l) 5.1-8.5	2 8.6-18	3 >18	
6 <2.6	7 2.6-3.0	9 3.1-3.2		albumin (g/dL) 3.3-3.5	2 >3.5		
10 <90	4 90-94	1 95-97		SpO ₂ (%) 98-100			
				total bilirubin (mg/dL) 0-0.23	6 0.24-0.46	4 0.47-0.93	3 >0.93
				mentation score 0	5 1	7 2	8 3
							13 4
				respiratory rate (bpm) <25	3 25-36	5 37-48	6 49-60
							5 >60
				age (years) 0-2	6 3-5	8 6-8	7 >8
3 2		4 1		fluid score 0			
				lactate (mg/dL) <18.0	2 18.0-71.2	3 71.3-90.1	6 >90.1

Figura 1.5 Canine APPLE_{full} score (Hayes et al., 2010)

1.8.4 Modified Glasgow Coma Scale (MGCS)

Il *Glasgow Come Scale* (GCS), sviluppato in medicina umana per la prima volta nel 1971, è un metodo utilizzato come strumento per migliorare i trattamenti in pazienti con gravi lesioni encefaliche e per ipotizzarne una prognosi. Una versione modificata è stata proposta in medicina veterinaria da *Shores* nel 1989 e permette di stimare la sopravvivenza del paziente con trauma cranico in un periodo di tempo di 48 ore.

Il *Modified Glasgow Coma Scale* (**Figura 1.6**) prende in esame tre differenti valori: valutazione della funzione motoria, dei riflessi del tronco cerebrale e dello stato di coscienza. Si procede poi ad assegnare un punteggio da 1 a 6 ad ognuno di questi valori

fino a raggiungere un punteggio massimo che può essere compreso tra 3 e 18: i punteggi più elevati sono predittivi di prognosi migliore (Silverstein e Hopper, 2014).

Un valore all'ammissione di 8 sul MGCS è stato dimostrato essere associato al 50% di probabilità che il paziente sopravviva a 48 ore dall'evento traumatico (Drobatz et al., 2011).

Questo *score* consente di classificare l'animale in base all'iniziale stato neurologico, permettendo inoltre di stimare la prognosi a breve termine del paziente, dato di fondamentale importanza sia per il veterinario che per il proprietario (Silverstein e Hopper, 2015).

Il MGCS è ampiamente utilizzato e lo studio di Sharma e Holowaychuk svolto su 72 casi documenta l'alto valore predittivo di questo *score*. Un valore finale minore ≤ 11 all'ammissione, mostra l'84% di sensibilità e il 73% di specificità nel predire la morte del paziente, un punteggio di 8 è stato correlato ad un 54% di possibilità di sopravvivenza, mentre un punteggio maggiore di 15 è stato correlato nel 100% dei casi con sopravvivenza (Sharma e Holowaychuk, 2015).

VALUTAZIONE NEUROLOGICA		Punti
Funzione motoria		
Andatura e riflessi spinali nella norma		6
Emi-tetraparesi, attività da decerebrazione		5
Decubito con rigidità estensoria intermittente		4
Decubito con rigidità estensoria costante		3
Decubito con rigidità estensoria costante e opistotono		2
Decubito, ipotonia masse muscolari, diminuzione o assenza dei riflessi spinali		1
Riflessi del tronco cerebrale		
Riflesso pupillare normale e normali movimenti oculari		6
Riflesso pupillare diminuito e movimenti oculari normali o ridotti		5
Miosi bilaterale non responsiva e movimenti oculari normali o ridotti		4
Pupille a punta di spillo con movimenti oculari ridotti o assenti		3
Midriasi unilaterale non responsiva con movimenti oculari ridotti o assenti		2
Midriasi bilaterale non responsiva con movimenti oculari ridotti o assenti		1
Stato di coscienza		
Momenti sporadici di vigilanza e di attenzione all'ambiente		6
Depressione o delirio con possibilità di rispondere agli stimoli ambientali, ma in maniera inappropriata		5
Stupore rispondente agli stimoli visivi		4
Stupore rispondente agli stimoli uditivi		3
Stupore rispondente solo a stimoli dolorifici ripetuti		2
Coma non rispondente agli stimoli dolorifici		1

Figura 1.6 *Modified Glasgow Come Scale* (Platt et al., 2001)

CAPITOLO 2

Significato prognostico del danno d'organo e della MODS nel gatto politraumatizzato

2.1 Premessa

Il politrauma rappresenta una condizione caratterizzata da una elevata morbidità e mortalità, per la gravità del danno che lo caratterizza e per le ripercussioni sistemiche, che richiedono un immediato supporto terapeutico e un monitoraggio intensivo (Butcher e Balogh, 2009). L'ampia variabilità della presentazione clinica e delle lesioni condizionano in maniera importante la prognosi e lo sviluppo di complicazioni, quali sepsi, emorragie e MODS. Il coinvolgimento multiorganico è una frequente causa di morte precoce e tardiva in più del 40% dei pazienti ricoverati nel reparto di terapia intensiva umana in seguito a un trauma grave, e il suo sviluppo è associato alla gravità e al tipo di lesioni (Manikis et al., 1995; Dewar et al., 2009; Baker et al., 1980). Il trauma rappresenta una delle principali patologie nell'attività clinica veterinaria di Pronto Soccorso. In medicina felina la mortalità conseguente all'evento traumatico viene documentata tra il 12 e 22% a seconda degli studi, in cui i termini "trauma grave" e "trauma multiplo" vengono considerati sinonimi di "politrauma"; questa condizione è stata associata ad un elevato rischio di morte, documentata nel gatto con una frequenza tra il 25% e il 64% (Kolata et al., 1974; Kolata, 1980; Rochlitz, 2003; O'Neill et al., 2015; Gottlieb et al., 2017; Hernon et al., 2018; McDonald et al., 2017).

Il danno multiorganico conseguente al trauma è attualmente un argomento oggetto di studio in letteratura umana, ma gli studi in medicina veterinaria sono esigui. Studi retrospettivi nel cane hanno documentato il danno d'organo conseguente a grave trauma contusivo e penetrante, in cui si evidenzia come la presenza di disfunzione respiratoria, emostatica, cardiocircolatoria ed un coinvolgimento multiorganico siano associati ad una prognosi peggiore in questi pazienti (Simpson et al., 2009; Ateca et al., 2014; Balakrishnan et al., 2017). In letteratura veterinaria l'impatto del danno d'organo e della MODS nel gatto traumatizzato non è stato indagato. L'obiettivo di questo lavoro è di documentare la prevalenza e il significato prognostico del danno d'organo e della MODS, ipotizzando che sia una frequente complicazione nel gatto politraumatizzato e che il suo sviluppo sia associato ad un aumento della gravità del danno e ad una prognosi peggiore.

2.2 Obiettivo dello studio

Lo scopo di questo studio sperimentale di natura prospettica è l'analisi descrittiva di una popolazione di gatti condotti all'Ospedale Veterinario Universitario con diagnosi di politrauma.

L'associazione con l'*exitus*, inteso come decesso o sopravvivenza nel momento della dimissione, è stata valutata basandosi su parametri clinici e clinico-patologici riportati al momento dell'ammissione. Sono stati presi in considerazione il tipo di trauma e l'entità, la durata della degenza nel reparto di Terapia Intensiva e l'insorgenza di disfunzioni multiorganiche.

È stata indagata anche una potenziale correlazione tra il tipo e la gravità dell'evento traumatico e il possibile sviluppo di disfunzioni organiche che esitano in MODS.

L'obiettivo finale dello studio è individuare *marker* precoci che indichino lo sviluppo di disfunzione organica e che siano predittivi di mortalità. I parametri clinici e clinico-patologici e gli *score* clinici e clinico-patologici sono stati indagati col fine di essere di ausilio al medico veterinario per orientare le scelte terapeutiche nel paziente politraumatizzato.

2.3 Materiali e metodi

2.3.1 Criteri di inclusione

Il presente studio è stato svolto in maniera prospettica su una popolazione di gatti afferiti presso il Pronto Soccorso dell'Ospedale Veterinario Universitario (OVU) del Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie (DIMEVET) di Bologna. Lo studio ha incluso gatti afferiti dal 1° Settembre 2015 al 1° Settembre 2017, sui quali è stata effettuata diagnosi di politrauma.

I dati clinici e clinico-patologici rilevati all'ammissione e durante il periodo di ricovero sono stati registrati nel software gestionale FENICE 4.20 ®, banca dati in uso presso l'OVU.

I criteri d'inclusione nello studio comprendono:

- diagnosi di politrauma, intesa come interessamento di almeno due distretti corporei e necessità di stabilizzazione e ricovero nel reparto di Terapia Intensiva
- peso corporeo maggiore di 2,5 kg;
- tempo intercorso dall'evento traumatico minore di 24h;
- nessun trattamento terapeutico somministrato prima dell'ammissione in Pronto Soccorso in caso di pazienti riferiti da altre strutture medico veterinarie;
- cartelle cliniche complete.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che non hanno soddisfatto i criteri sopracitati o che sono stati dimessi contro parere medico.

2.3.2 Metodologia e tecnica dello studio

Al momento dell'ammissione del paziente in Pronto Soccorso sono stati raccolti il segnalamento e l'anamnesi, incluse le informazioni riguardanti il tipo di trauma e il tempo intercorso dall'evento traumatico.

Durante l'esame fisico diretto sono stati valutati i seguenti parametri: stato mentale, riflessi pupillari, eventuale presenza di segni e atteggiamenti particolari, polso femorale e metatarsale, pressione sanguigna arteriosa, mucose e tempo di riempimento capillare, temperatura e ispezione rettale, ispezione e palpazione di torace e addome, della colonna vertebrale, testa, pelvi e arti.

La determinazione della pressione sanguigna dei pazienti è stata ricavata mediante un metodo oscillometrico non invasivo grazie allo strumento SunTech® Vet25™ o Minidop ES-100 VX, Hadeco. La determinazione è stata svolta, sulla base della

condizione clinica del paziente, nella coda, arto posteriore o arto anteriore. È stato utilizzato un manicotto di dimensione diversa in base alla circonferenza del sito di misurazione della pressione. È stata tenuta in considerazione la media di cinque misurazioni significative eseguite sul paziente. Nel caso in cui non sia stato possibile evidenziare clinicamente la presenza del polso metatarsale e lo strumento non sia stato in grado di determinare misurazioni di pressione attendibili, è stato attribuito ai pazienti valori arbitrari di SBP (70 mmHg), MAP (50 mmHg) e DAP (40 mmHg).

All'interno dell'iniziale valutazione del paziente, entro 10 minuti dall'arrivo, è stata effettuata l'indagine ultrasonografica dell'addome e del torace, mediante A-FAST e T-FAST, come riportato in letteratura (Lisciandro, 2013), mediante l'utilizzo dell'ecografo portatile Z5Vet con Color e PW doppler provvisto di sonda micro-convex a frequenza 6,5 MHz. La determinazione della pulsossimetria è stata valutata mediante lo strumento Masimo RAD-57® per la misurazione della saturazione di ossigeno e frequenza cardiaca. Le sedi di misurazione sono state diverse, in base alle caratteristiche del paziente e dalla sua tollerabilità variando tra labbra, lingua, labbra vulvari e prepuzio. I prelievi ematici sono stati eseguiti, prima della stabilizzazione con fluidoterapia, in maniera standardizzata, utilizzando dei sistemi a vuoto Sarstedt e VACUTEST. Sono state prelevate: 1) 1 aliquota di sangue in eparina calcica 50 U. I; 2) 1 aliquota di sangue in K₃EDTA; 3) 1 aliquota di sangue privo di anticoagulante, ma con gel separatore, al fine di ottenere il siero; 4) 1 aliquota di sangue con Na-citrato ®.

Le misurazioni sono state svolte presso il laboratorio del Servizio di Patologia Clinica Veterinaria (CLINLAB) all'interno del Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie dell'Alma Mater Studiorum, Università di Bologna. Sui prelievi ematici svolti durante il periodo di degenza sono stati svolti i seguenti esami:

- ✓ esame emogasanalitico, con valutazione degli elettroliti e dei lattati (ABL 800 FLEX, *Radiometer Medical ApS*, Copenhagen, Danimarca);
- ✓ esame emocromocitometrico (ADVIA 2120, *Siemens Healthcare Diagnostics*, Erlangen, Germania);

- ✓ striscio di sangue a fresco, colorati successivamente mediante *May-Grün Wald-Giemsa* (Merk®) per effettuare la valutazione della morfologia eritrocitaria, della morfologia e formula differenziale leucocitaria, della stima e morfologia piastrinica e dell'eventuale presenza di aggregati;
- ✓ Profilo biochimico su siero (AU 480, *Beckman Coulter-Olympus*, Brea, California, USA);
- ✓ Esame coagulativo ristretto con valutazione del tempo di protrombina (PT) e tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) (BFT II, Siemens, *Munich, Germany*).

Sulla base delle variabili cliniche e clinico-patologiche rilevate all'ammissione sono stati calcolati gli *score Feline APPLE_{fast}*, *Feline APPLE_{full}*, *ATT score*, (Hayes et al., 2011; Rockar et al., 1994).

Inoltre, sono stati riportati i trattamenti effettuati durante il ricovero in terapia intensiva, come la necessità di rianimazione fluida, ossigenoterapia, trattamenti trasfusionali e trattamenti chirurgici.

2.3.3 Variabili clinico-patologiche

Durante il periodo di ricovero sono stati ripetuti monitoraggi clinici, le indagini ultrasonografiche e il calcolo degli *score* dopo 12 ore (T12), 24 ore (T24) e 48 ore (T48) dal momento dell'arrivo del paziente in pronto soccorso.

Al momento dell'ammissione è stata valutata la presenza di disfunzioni organiche valutate sulla base dei seguenti criteri nel gatto:

- Disfunzione respiratoria:
 - evidente *distress* respiratorio associato ad una $SpO_2 < 95\%$ in aria ambientale
 - necessità di ossigenoterapia mediante maschera, sondino nasale o permanenza in gabbia ossigeno e/o necessità di ventilazione meccanica.
- Disfunzione epatica:

- concentrazioni di bilirubina sierica $> 0,35$ mg/dL.
- Disfunzione renale:
 - concentrazioni di creatinina sierica $> 1,8$ mg/dL e/o
 - concentrazioni di creatinina sierica aumentata di $\geq 0,3$ mg/dL rispetto al valore basale e/o
 - oliguria (*output* urinario < 1 ml/kg/h per oltre 6 ore) (Cowgill, 2010).
- Disfunzione cardiocircolatoria:
 - ipotensione (pressione sistolica < 90 mmHg) refrattaria alla fluidoterapia endovenosa e necessità di supporto mediante la somministrazione di farmaci inotropi positivi e/o vasopressori.
- Disfunzione emostatica:
 - alterazione del profilo coagulativo con PT > 15 secondi e/o
 - alterazione del profilo coagulativo con aPTT > 20 secondi e/o
 - alterazione all'esame emocromocitometrico con evidenza di trombocitopenia con un numero di piastrine in numero inferiore a $100.000/\text{mm}^3$, confermato alla lettura dello striscio ematico e/o
 - evidenza clinica di fenomeni trombotici e/o
 - evidenza clinica di sanguinamenti.

La presenza contemporanea nel paziente di due o più disfunzioni organiche viene descritta come *Multiple Organ Dysfunction Syndrome* (MODS).

2.3.4 Analisi statistica

I dati ottenuti sono stati valutati attraverso statistica descrittiva e analizzati per la normalità mediante il test D'Agostino. La maggior parte delle variabili hanno mostrato una distribuzione non normale e i risultati sono stati espressi mediante mediana e *range* (valore minimo e massimo) ed analizzati tramite test non parametrici. Con l'obiettivo di confrontare le variabili in esame tra i diversi gruppi è stato eseguito il test di *Fisher* per le variabili categoriche e il test di *Mann- Withney* per le variabili continue.

L'analisi dei fattori di rischio è stata svolta mediante analisi di regressione logica univariata e multivariata con metodo *Stepwise*. Per le variabili significative è stata poi effettuata un'analisi della *Receiver Operating Characteristic (ROC) curve* per determinare un valore ottimale di *cut-off*, con relativi dati di sensibilità e specificità nel predire l'evento. Il coefficiente di correlazione tra le variabili oggetto di studio è stato valutato tramite il test di Spearman per ranghi (*Spearman's coefficient of rank correlation*). È stata considerata significativa una $P < 0,05$. Per l'analisi statistica, questa sperimentazione si è avvalsa del *software* per statistica medica MedCalc® versione 16.8.4.

2.4 Risultati

2.4.1 Segnalamento e dati anamnestici

Il presente studio si basa sull'analisi di un'iniziale popolazione di 113 gatti afferiti presso il Pronto Soccorso dell'Ospedale Veterinario Universitario (DIMEVET) di Bologna con diagnosi di trauma dal 1° Settembre 2015 al 1° Settembre 2017.

Dei gatti traumatizzati afferiti nel periodo di studio, 67/113 (59%) soggetti presentavano un trauma minore (29/113 – 25%), un trauma multiplo (38/113 – 34%), 46/113 (41%) politrauma. Dei pazienti con diagnosi di politrauma, sono stati esclusi 2 soggetti in quanto erano stati sottoposti a terapie precedenti all'ammissione presso la nostra struttura, 4 pazienti perché giunti in Pronto Soccorso dopo più di 24 ore dall'evento traumatico o sono stati dimessi contro parere medico e 2 pazienti per incompletezza dei dati clinico-patologici. Sono quindi stati selezionati 38 gatti secondo i criteri di inclusione dello studio.

La quasi totalità della popolazione (97%) era di razza Comune Europea, mentre 1/38 gatti (3%) apparteneva alla razza Maine Coon. Il valore mediano del peso della

popolazione era di 4 kg (2,5-8,5). I gatti appartenenti alla popolazione inclusa avevano tra i 3 mesi e i 18 anni, con un'età mediana di 3 anni e il 68% dei soggetti presentava un'età compresa tra 3 mesi e 4 anni. Diciannove soggetti su 38 (50%) erano di sesso maschile, di cui il 8/19 (42%) erano castrati e 11/19 (58%) interi, la restante metà (50%) era composta da femmine, di cui 8/19 (42%) erano intere e 11/19 (58%) sterilizzate. Inoltre, si è riscontrato che 15/38 (39%) gatti erano randagi e 23/38 (61%) di proprietà. Nella popolazione oggetto di studio sono stati osservati 2/38 (61%) traumi scheletrici, 21/38 (55%) lesioni cutanee, 17/38 (45%) traumi toracici, 12/38 (32%), traumi cranici, 8/38 (21%) traumi addominali, 10/38 (18%) traumi facciali, 4/38 (11%) traumi spinali e con diversa distribuzione (**Grafico 2.1**).

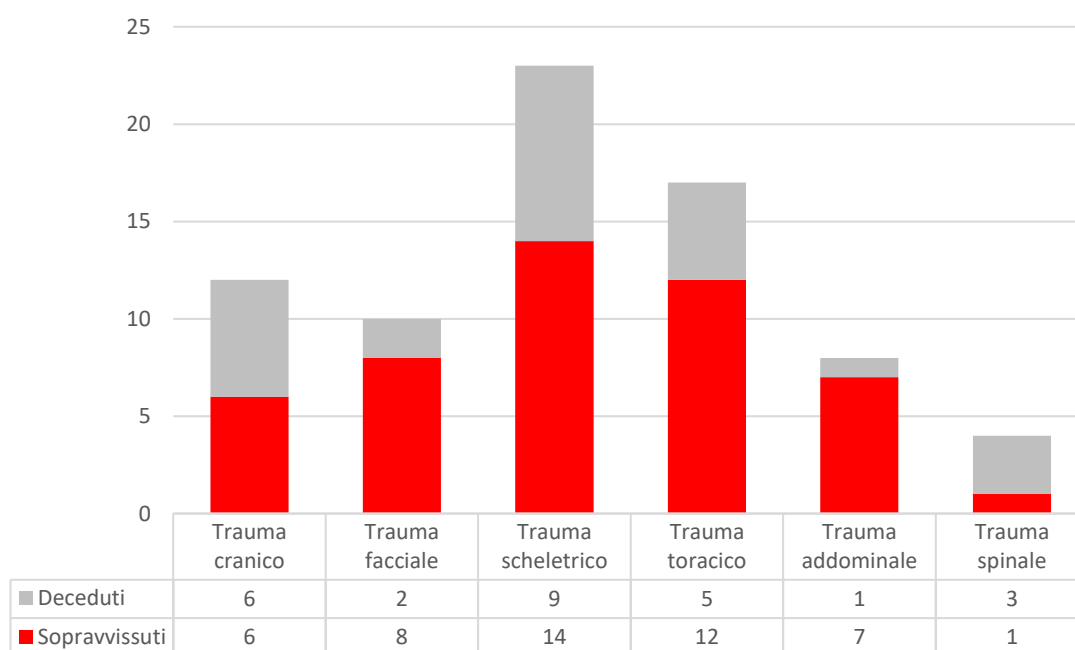


Grafico 2.1 Distribuzione delle sedi del trauma nei gatti politraumatizzati oggetto di studio, suddivisi tra pazienti sopravvissuti (istogramma rosso) e deceduti (istogramma grigio)

Il trauma scheletrico ha coinvolto 23/38 (61%) pazienti, di cui il 39% sono deceduti. In particolare, si osservano 11/23 (48%) gatti con frattura delle ossa lunghe, 8/23 (35%) con frattura del bacino e 5/23 (22%) con presenza di lussazione. La concomitante presenza di ferite laceri è stata riportata in 13/23 (57%) gatti (**Grafico 2.2**).

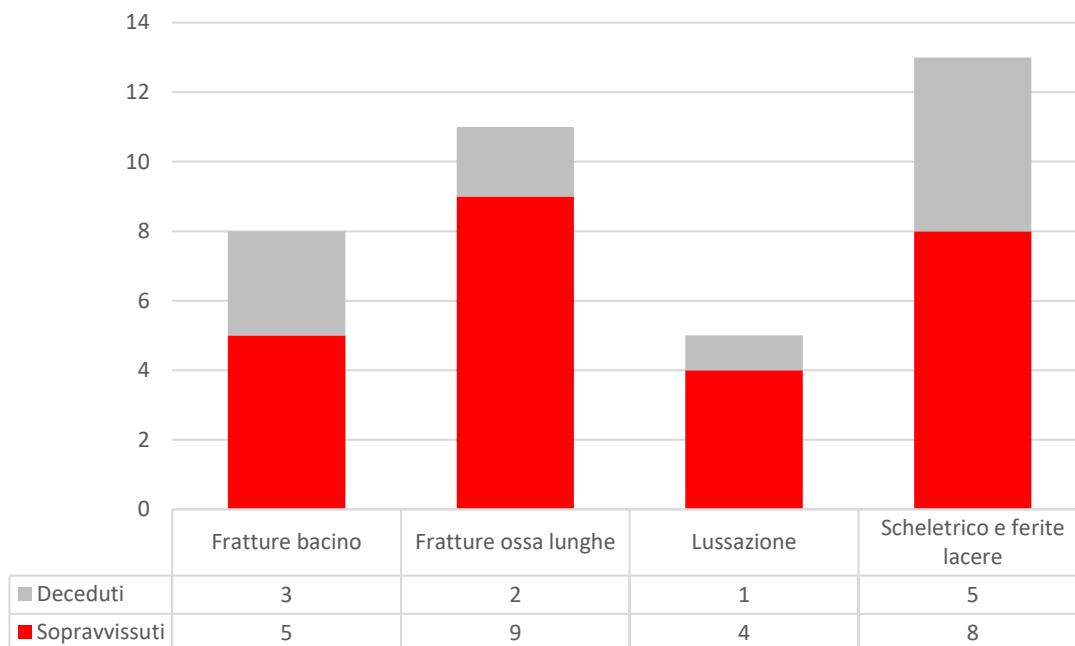


Grafico 2.2 Distribuzione delle lesioni riscontrate nella popolazione con trauma scheletrico, suddivisi tra pazienti sopravvissuti (istogramma rosso) e deceduti (istogramma grigio)

Il trauma toracico è stato rilevato in 17/38 (45%) pazienti, di cui il 4/17 (24%) presentavano un concomitante trauma addominale e 11/17 (65%) con concomitante presenza di ferite lacere. I pazienti con trauma toracico hanno presentato una mortalità del 29%. Le lesioni riscontrate in corso di trauma toracico, come è possibile osservare nel **Grafico 2.3**, sono state in 16/17 (94%) pazienti delle contusioni polmonari; in 7/17 (41%) pazienti pneumotorace; 7/17 (41%) concomitante contusione polmonare e pneumotorace; nessun paziente ha presentato *flail chest* ed ernia diaframmatica.

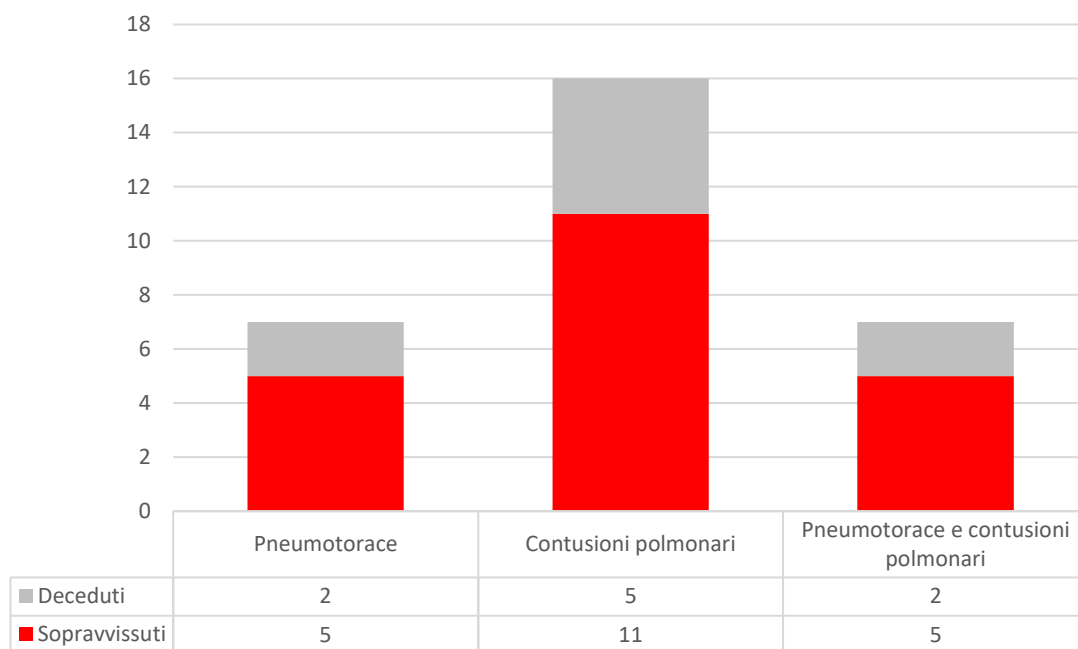


Grafico 2.3 Distribuzione delle lesioni riscontrate nella popolazione di gatti con trauma toracico, suddivisi tra pazienti sopravvissuti (istogramma rosso) e deceduti (istogramma grigio)

Il trauma addominale ha colpito 8/38 (21%), con una mortalità del 12,5%. I pazienti appartenenti a questa categoria, come visibile nel **Grafico 2.4**, hanno riportato in 3/8 (37%) emoaddome, in 6/8 (75%) ferite lacere e in 4/8 (50%) concomitante coinvolgimento toracico.

Si è valutata anche la percentuale di soggetti coinvolti in base al numero totale di lesioni riportate in seguito al trauma e si è evidenziato che 27/38 (71%) gatti presentavano due lesioni, 8/38 (21%) tre lesioni, 2/38 (5%) quattro lesioni e 1/38 (3%) cinque lesioni (**Grafico 2.5.1 e 2.5.2**).

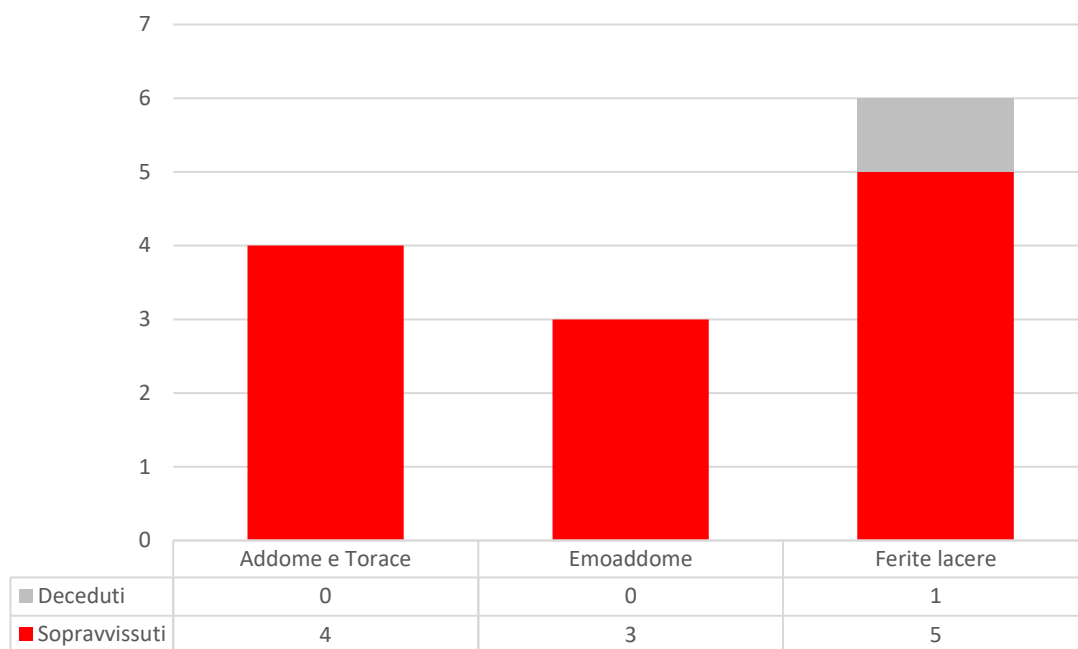


Grafico 2.4 Distribuzione delle lesioni riscontrate nella popolazione con trauma addominale, suddivisi tra pazienti sopravvissuti (istogramma rosso) e deceduti (istogramma grigio)

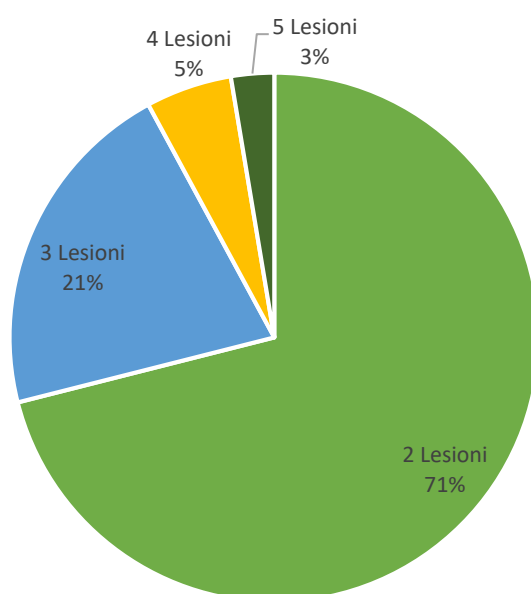


Grafico 2.5.1 Distribuzione della frequenza percentuale delle lesioni nei soggetti inclusi nello studio

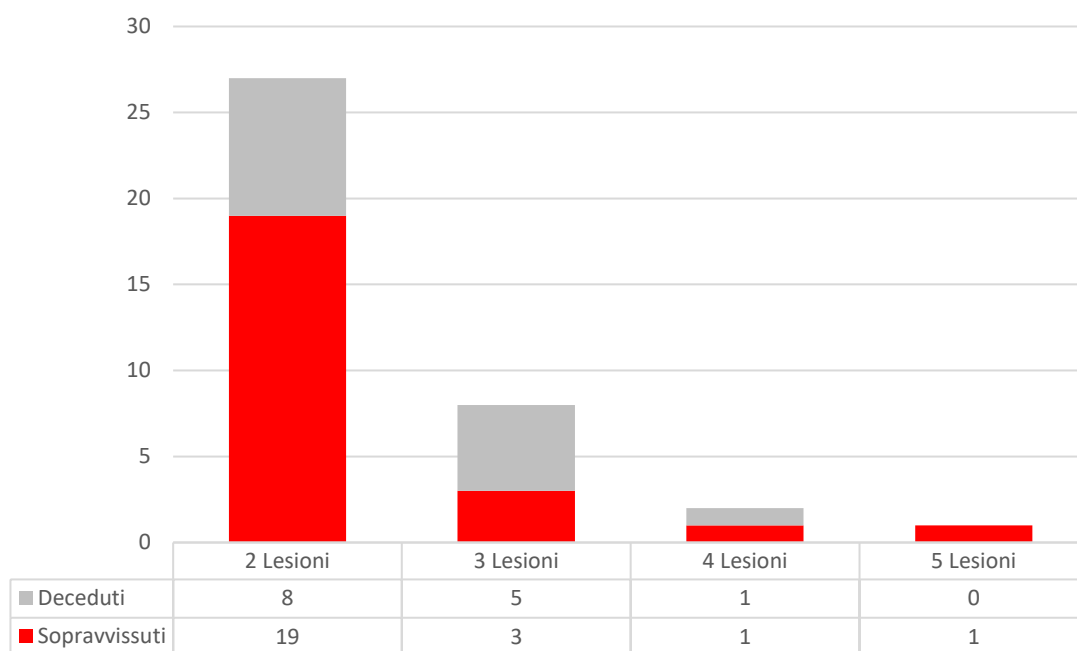


Grafico 2.5.2 Distribuzione delle lesioni nei soggetti inclusi nello studio, suddivisi tra pazienti sopravvissuti (istogramma rosso) e deceduti (istogramma grigio)

2.4.2 Eziologia dei traumi

Prendendo ora in analisi l'eziologia dell'evento traumatico, la causa principale è risultata essere il trauma contusivo, interessando 30/38 (79%) gatti, mentre il trauma penetrante ha coinvolto 8/38 (21%) pazienti.

I **traumi contusivi** hanno coinvolto 30/38 (79%) della popolazione felina con una mortalità del 40%, di cui la metà di essi è morta entro le prime 12 ore dall'evento traumatico. Dei traumi contusivi afferiti in Pronto Soccorso, 19/30 (63%) erano conseguenti ad investimento stradale, 7/30 (23%) da caduta, 2/30 (7%) da schiacciamento e 2/30 (7%) di origine sconosciuta. Le lesioni principalmente riportate nei soggetti colpiti da trauma contusivo sono state: 22/30 (73%) lesioni scheletriche, 14/30 (47%) lesioni toraciche, 11/30 (37%) traumi cranici, 10/30 (33%) lesioni facciali, 7/30 (23%) con un concomitante trauma facciale e trauma cranico, 4/30 (13%) lesioni spinali e 3/30 (10%) lesioni addominali (**Grafico 2.6**). Tra i pazienti che presentavano lesioni scheletriche, 11/22 (50%) hanno riportato fratture a carico di ossa lunghe, 8/22

(36%) fratture del bacino e 5/22 (23%) entrambe. Le lesioni più frequenti in corso di trauma toracico sono state principalmente le contusioni polmonari. Per quanto concerne i traumi addominali 1/3 (33%) ha presentato emoaddome. Si è proceduto poi a valutare la quantità di soggetti coinvolti in base al numero totale di lesioni riportate in seguito ad un trauma contusivo e si è evidenziato che il 19/30 (63%) dei soggetti presentava due, il 8/30 (27%) ne presentava tre, 2/30 (7%) ne presentava quattro e 1/30 (4%) ne presentava cinque (**Grafico 2.7**).

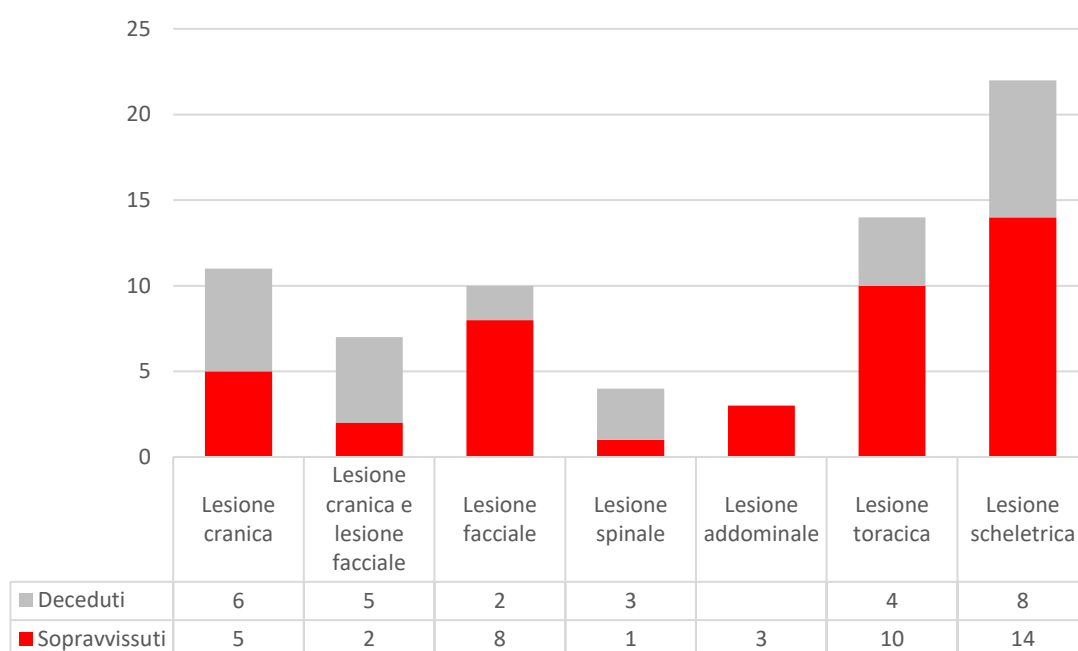


Grafico 2.6 Distribuzione delle lesioni riscontrate nella popolazione con trauma contusivo, suddivisi tra pazienti sopravvissuti (istogramma rosso) e deceduti (istogramma grigio)

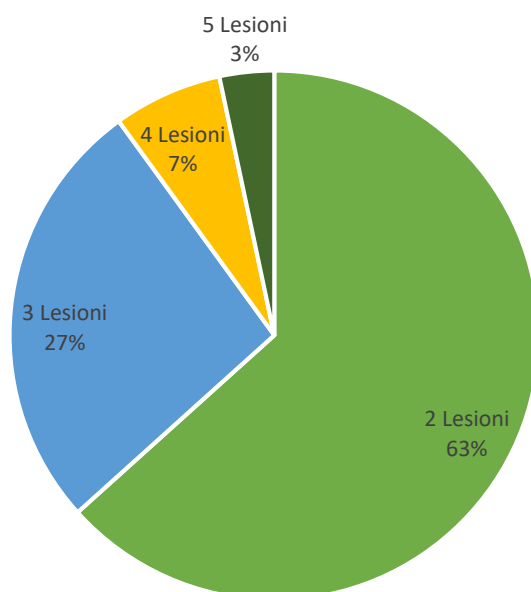


Grafico 2.7 Distribuzione delle lesioni in seguito a trauma contusivo

I **traumi penetranti** hanno coinvolto 8/38 (21%) della popolazione felina con una mortalità nei traumi del 25%, di cui un paziente è morto precocemente entro le prime 12 ore dall'evento traumatico. Dei traumi penetranti afferiti in Pronto Soccorso, 6/8 (75%) hanno subito un trauma da morso, 1/8 (12,5%) un trauma da taglio e 1/8 (12,5%) un trauma da arma da fuoco.

Le lesioni maggiormente riscontrate nei soggetti colpiti da traumi penetranti sono state le 7/8 ferite laceri, seguite dalle 5/8 lesioni addominali, dalle lesioni toraciche 3/10 (principalmente pneumotorace e contusioni polmonari), 1/8 scheletriche e 1/10 traumi cranici (**Grafico 2.8**). Solo un gatto ha presentato trauma toracico e addominale concomitanti. Il 100% dei pazienti con trauma penetrante hanno presentato due lesioni (**Grafico 2.9**).

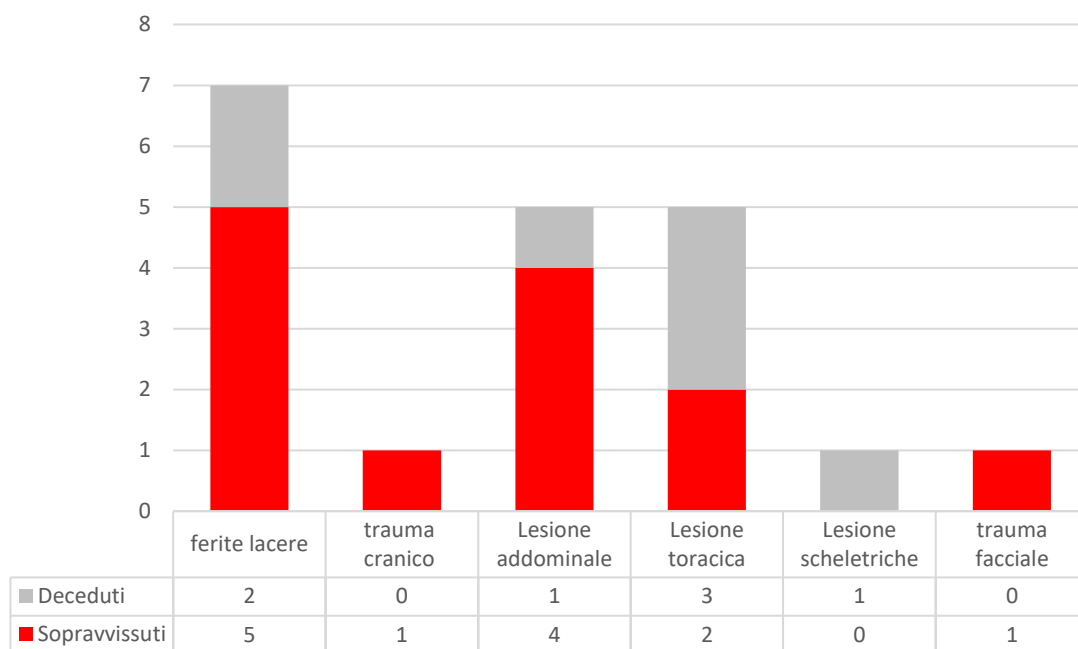


Grafico 2.8 Distribuzione delle lesioni riscontrate nella popolazione con trauma penetrante, suddivisi tra pazienti sopravvissuti (istogramma rosso) e deceduti (istogramma grigio)

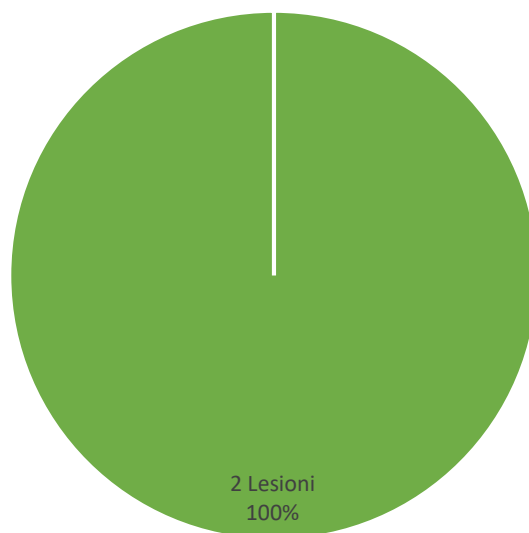


Grafico 2.9 Distribuzione delle lesioni in seguito a trauma penetrante

2.4.3 Parametri clinici e clinico-patologici

Di ogni soggetto, al momento dell'arrivo, sono state registrate le ore intercorse tra l'evento traumatico e l'ammissione in Pronto Soccorso. Ventisette gatti su 38 (71%) sono arrivati entro 6 ore dall'evento traumatico, 11/38 (29%) tra 6 e 24 ore successive al trauma, senza una significativa differenza tra la popolazione degli animali di proprietà e quella dei randagi. Per ogni soggetto si è poi proceduto a valutare i parametri clinici all'ammissione e i valori ottenuti sono stati riportati nella **Tabella 2.1**.

Per tutti i pazienti è stata poi effettuata una valutazione ultrasonografica mediante AFAST e T-FAST e, successivamente, a seconda del numero di versamenti presenti in torace e in addome, è stato assegnato un punteggio in base al *Cavity Fluid Score*.

Alla valutazione tramite T-FAST, 29/38 (76%) pazienti non presentavano alcun versamento, mentre 9/38 (24%) presentavano versamento toracico; alla valutazione tramite A-FAST, 32/38 (82%) pazienti non presentavano versamento addominale, 5/38 (13%) presentavano un solo quadrante su quattro positivo, 1/38 (2,5%) presentava positività per due quadranti e 1/38 (2,5%) per tutti e quattro.

Dei pazienti con trauma contusivo 6/30 (20%) hanno mostrato positività alla T-FAST e 3/30 (10%) alla A-FAST, con presenza di versamento lieve localizzato ad un solo quadrante. Dei soggetti con trauma penetrante si è evidenziata una positività alla T-FAST in 4/10 (38%) pazienti e 5/10 (50%) mostravano positività alla A-FAST e, di questi, il 75% aveva versamento lieve, localizzato in un solo quadrante.

All'ammissione sono stati infine calcolati gli *score* maggiormente utilizzati per predire l'*exitus* dei pazienti critici: l'*Animal Trauma Triage score* (ATT *score*) ed i *Feline APPLE full e fast score*. I valori ottenuti sono stati riportati nella **Tabella 2.1**.

	N soggetti	Mediana	Valore Minimo	Valore Massimo
Temperatura corporea (°C)	38	36,7	32	39,6
Frequenza cardiaca (bpm)	38	177	96	280
Frequenza respiratoria (atti/min)	38	48	16	130
Pressione sistolica (SBP)	38	126	32	265
Pressione media (MAP)	38	88	25	145
Pressione diastolica (DAP)	38	70	23	110
APPLE _{full} score	38	50	35	70
APPLE _{fast} score	38	34	19	50
ATTS	38	5	1	13

Tabella 2.1 Valori dei parametri clinici e degli *score* all'ammissione nella popolazione di gatti politraumatizzati

Nella popolazione di studio inclusa con diagnosi di politrauma, le indagini clinico-patologiche eseguite all'ammissione hanno riportato i seguenti risultati:

- l'emogasanalisi ha evidenziato la presenza di uno stato di acidosi metabolica, caratterizzata da riduzione dei bicarbonati ematici e da un aumento dei lattati, e l'aumento della concentrazione ematica di glucosio;
- l'esame emocromocitometrico risulta essere nella norma nella maggior parte dei soggetti inclusi, con una lieve trombocitopenia e linfopenia;
- il profilo biochimico generale ha permesso di evidenziare un aumento degli enzimi epatici e dell'urea, una lieve ipermagnesiemia;
- l'esame coagulativo ristretto risultava essere nella norma.

Nella popolazione di gatti presa in esame le scelte terapeutiche sono state effettuate in base alle necessità del singolo paziente. Tra i principali interventi terapeutici che sono stati eseguiti all'ammissione dei pazienti, si mettono in evidenza i trattamenti di rianimazione fluida, i trattamenti trasfusionali, trattamenti chirurgici e l'ossigenoterapia (**Grafico 2.10**).

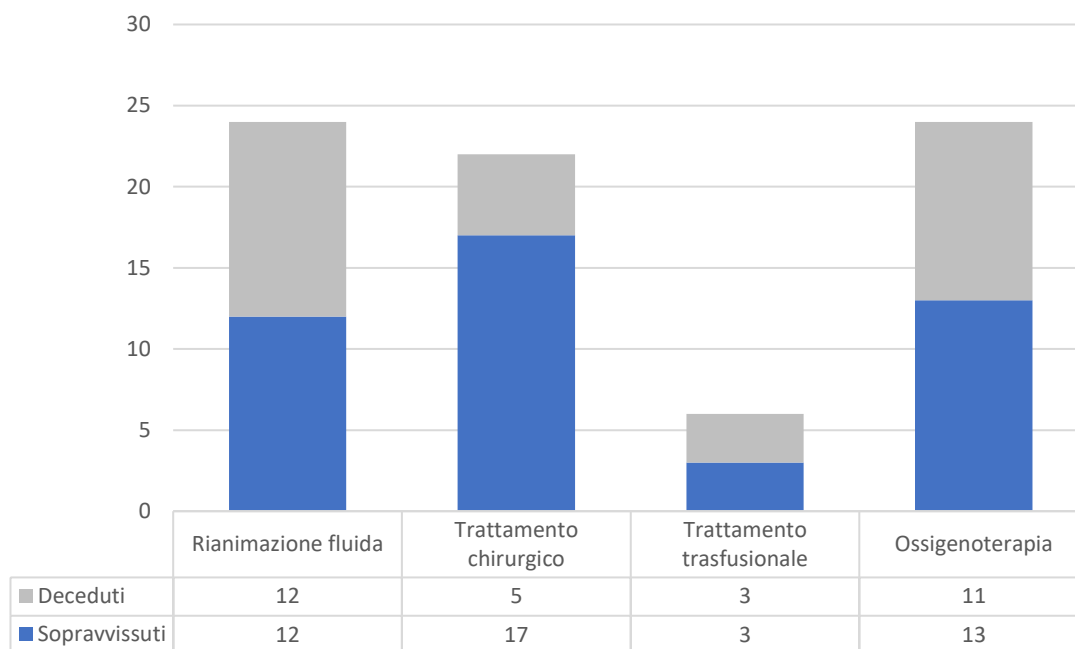


Grafico 2.10 Principali trattamenti effettuati nella popolazione di gatti politraumatizzati suddivisi tra pazienti sopravvissuti (istogramma blu) e deceduti (istogramma grigio).

Ventiquattro gatti su 38 (63%) hanno ricevuto una fluidoterapia di rianimazione e, tra questi, a 19/24 (79%) soggetti è stata somministrata una soluzione cristalloide isotonica (Ringer Lattato), a 5/24 (21%) una soluzione ipertonica e a 1/24 (4%) una soluzione colloide. È stato inoltre preso in considerazione il numero di pazienti che hanno necessitato di un trattamento chirurgico: 22/38 (58%) gatti hanno effettuato un trattamento chirurgico durante il periodo di degenza e, tra questi, 9/22 (40%) ha effettuato una chirurgia entro le prime 12 ore dall'arrivo, mentre 13/22 (60%) l'hanno effettuata dopo 12 ore. Durante il periodo di degenza 6 gatti su 38 (16%) hanno effettuato un trattamento trasfusionale e, di questi, 1/6 (17%) con emazie concentrate (*Packed Red Blood Cells* o pRBC), 3/6 (50%) con plasma fresco congelato (*Fresh Frozen Plasma* o FFP) e 2/6 (33%) ha ricevuto entrambi i tipi di emocomponenti. Per ogni paziente è stato inoltre valutato il periodo mediano di degenza in terapia intensiva che è risultato essere di 2,5 giorni (0-15), e il periodo mediano di degenza complessiva, dal ricovero alla dimissione dell'animale, di 6 giorni (0-20).

Nella **Tabella 2.2** sono riportate le principali alterazioni cliniche e clinico-patologiche risultate statisticamente significative tra i soggetti sopravvissuti e quelli deceduti nella popolazione di gatti politraumatizzati oggetto di studio.

Variabile	Vivi (n=24)	Morti (n=14)	R.I.	P value
Temperatura (°C)	37.6 (33.1-39.6)	34.5 (32-38.6)	NA	0.02
ATTS	4 (1-8)	8 (4-13)	NA	0.0001
APPLE_{fast} score	29.5 (19-46)	39.5 (21-50)	NA	0.03
APPLE_{full} score	48.5 (35-64)	54.5 (39-70)	NA	0.009
Ematologia				
HCT (%)	35.9 (20.4-42.2)	36.4 (25.3-42.9)	32-48	0.69
Piastrine (cellsx10³/mm³)	242 (51-515)	251 (14.2-637)	50-500	0.89
Biochimica				
Creatinina (mg/dL)	1.30 (0.87-3.84)	1.76 (0.59-3.61)	0.8-1.8	0.21
Bilirubina totale (mg/dL)	0.14 (0.01-0.48)	0.14 (0.09-1.51)	0-0.35	0.41
Lattati (mmol/L)	2.4 (0.8-14.7)	3.9 (1.9-11.6)	0.5-2	0.01
Glucosio (mmol/L)	12.2 (4.8-22.7)	10.4 (5.6-22.1)	4-9	0.36
Profilo coagulativo				
PT (sec)	10.8 (9.2-15.2)	12.1 (8.8-31.0)	9-15	0.04
aPTT (sec)	13.6 (4.9-83.0)	20.6 (10.7-97.0)	9-20	0.046
Dati aggiuntivi				
Giorni di ICU	3 (1-8)	1 (0-15)	NA	0.02
Numero di disfunzioni d'organo	0 (0-3)	2 (0-4)	NA	0.0002

Tabella 2.2 Statistica descrittiva delle variabili misurate tra pazienti sopravvissuti (n = 24) e pazienti deceduti (n = 14) nella popolazione di gatti politraumatizzati. I valori di ogni parametro vengono

riportati come mediana e i range. ATTS, *Animal Trauma Triage Score*; APPLE, *feline Acute Patient Physiologic and Laboratory Evaluation*; HCT, valore ematocrito; ICU, *intensive care unit*; PT, tempo di protrombina; aPTT, tempo di tromboplastina parziale attivata; NA, non applicabile; R.I., intervallo di riferimento

Inoltre, la presenza di ipotensione e la necessità di rianimazione fluida sono risultate significativamente differenti tra deceduti e sopravvissuti; tuttavia, i volumi di fluidi somministrati non sono risultati differenti in maniera significativa tra i due gruppi (**Grafico 2.11**).

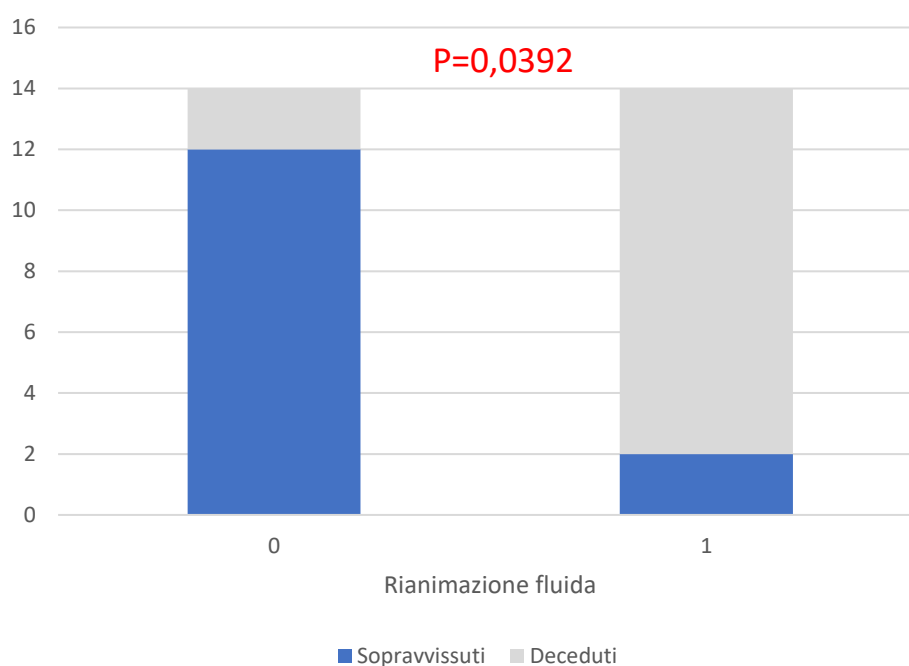


Grafico 2.11 Il grafico mostra la differenza tra soggetti sopravvissuti (istogramma azzurro) e deceduti (istogramma grigio) in relazione alla presenza (1) o assenza (0) del trattamento con rianimazione fluida.

L'ATTS, l'APPLE_{fast} e l'APPLE_{full} score all'ammissione sono risultati associati ad un maggiore rischio di morte (**Tabella 2.2**).

2.4.4 Disfunzioni d'organo

Sulla base dei criteri clinici e clinico-patologici precedentemente descritti, si è proceduto ad identificare la presenza di disfunzione d'organo nei gatti inclusi nel presente lavoro, sia al momento dell'ammissione in Pronto Soccorso, che durante il periodo di ospedalizzazione in terapia intensiva.

La disfunzione d'organo più frequente all'ammissione è stata quella emostatica, riscontrata in 13/38 (34%) pazienti; 12/38 (32%) soggetti hanno mostrato disfunzione renale, 10/38 (26%) gatti presentavano disfunzione respiratoria, 1/38 (3%) pazienti presentava disfunzione cardiocircolatoria, mentre solo in 2/38 (5%) gatti è stata riscontrata una disfunzione epatica (**Grafico 2.12**).

All'ammissione, 11/38 (29%) pazienti presentavano un coinvolgimento multiorganico (coinvolgimento di almeno due disfunzioni d'organo), 11/38 (29%) gatti presentavano il coinvolgimento di un singolo organo e 16/38 (42%) nessun danno d'organo (**Grafico 2.13 e 2.14**).

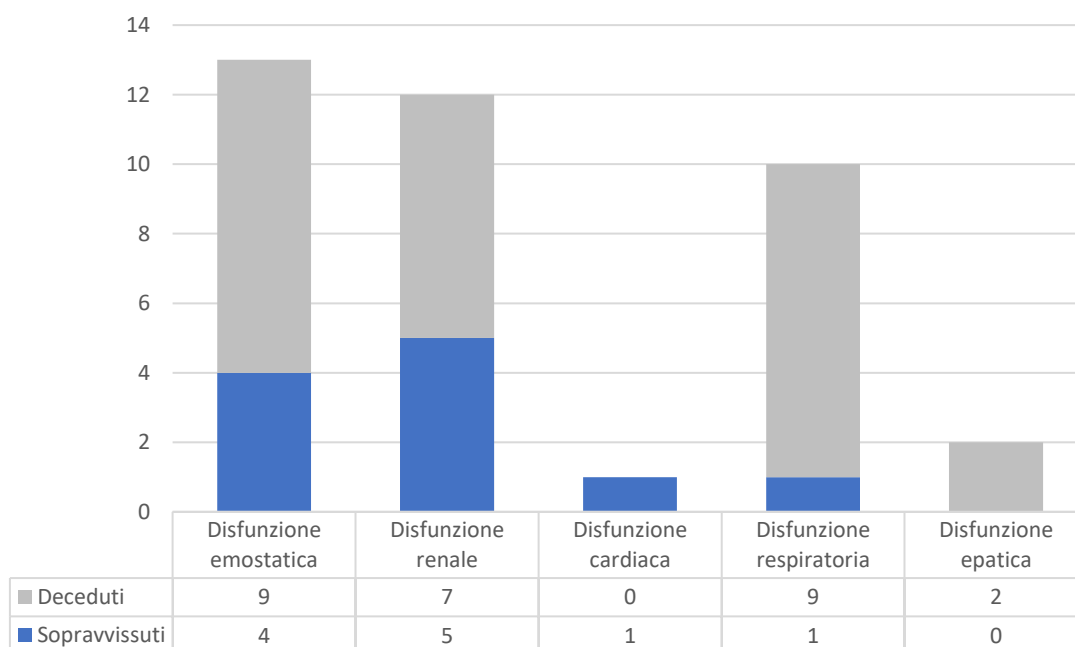


Grafico 2.12 Distribuzione delle disfunzioni d'organo nella popolazione di gatti politraumatizzati suddivisi tra pazienti sopravvissuti (istogramma blu) e deceduti (istogramma grigio).

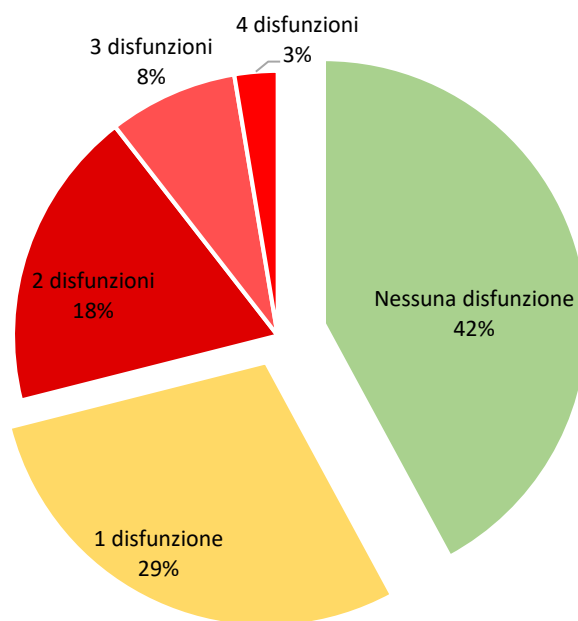


Grafico 2.13 Distribuzione della frequenza percentuale di disfunzione d'organo all'ammissione nella popolazione di gatti politraumatizzati

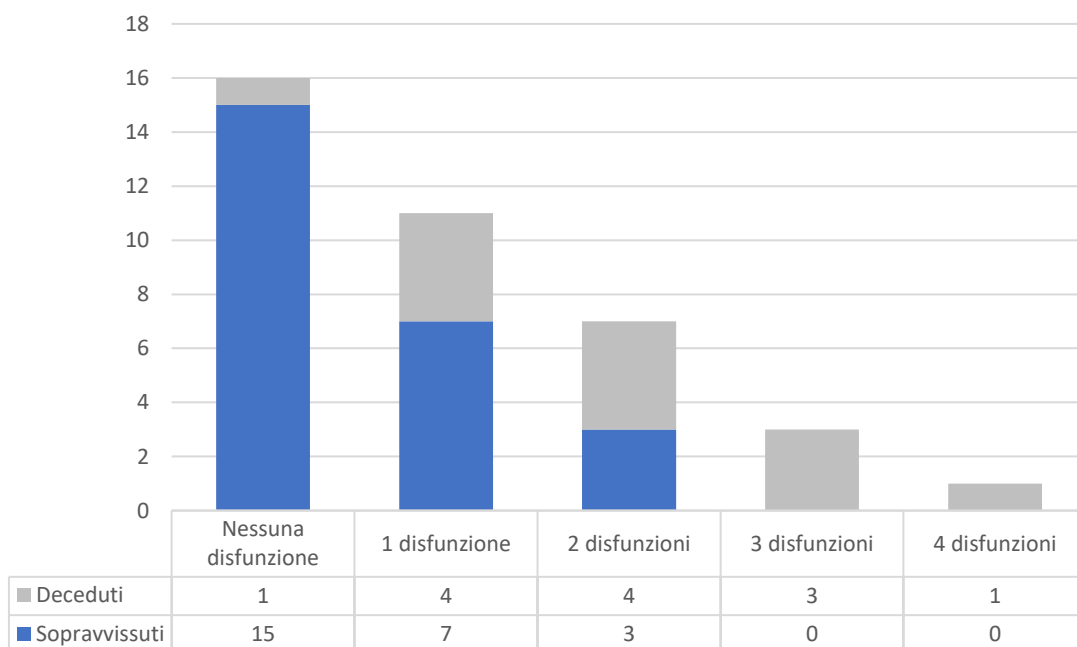


Grafico 2.14 Distribuzione della popolazione di gatti politraumatizzati in base alle disfunzioni d'organo all'ammissione suddivisi tra gatti sopravvissuti (istogramma blu) e deceduti (istogramma grigio)

Variabile	RC	SE	Odds Ratio [95% CI]	P value
Regressione logistica univariata				
MODS	2.98	0.92	19.8 (3.227-121.47)	0.001
Numero di disfunzioni d'organo	1.54	0.5	4.68 (1.736-12.663)	0.002
Disfunzione emostatica	2.20	0.78	9.0 (1.944-41.655)	0.005
Disfunzione respiratoria	3.72	1.16	41.4 (4.23-405.233)	0.001
ATTS	0.8	0.27	2.23 (1.309-3.802)	0.003
APPLE_{fast} score	0.1	0.05	1.10 (1.006-1.218)	0.04
APPLE_{full} score	0.14	0.06	1.16 (1.03-1.299)	0.01
Regressione logistica multivariata				
Disfunzione respiratoria	2.52	1.28	12.43 (1.016-152.172)	0.049
ATTS	0.63	0.3	1.87 (1.037-3.375)	0.04

Tabella 2.3 Risultati della regressione logistica univariata e multivariata delle variabili associate con l'*exitus* (vivi/morti) dei 38 gatti politraumatizzati. CI, intervallo di confidenza; RC, coefficiente di regressione; SE, errore standard; ATTS, Animal Trauma Triage Score; APPLE, feline Acute Patient Physiologic and Laboratory Evaluation; MODS, Multi Organ Dysfunction Syndrome.

Il numero di disfunzioni d'organo all'ammissione è risultato significativamente più elevato nei pazienti non sopravvissuti, come riportato nella **Tabella 2.2**. Inoltre, i pazienti con MODS presentavano un maggior rischio di morte rispetto ai pazienti senza coinvolgimento multiorganico. La regressione logistica univariata ha mostrato un'associazione positiva tra la presenza di disfunzione emostatica, respiratoria e MODS ed una prognosi peggiore (**Tabella 2.3**). La disfunzione respiratoria e l'ATTS sono le uniche variabili trattenute nella regressione logistica multivariata e associate significativamente alla mortalità (**Tabella 2.3**). Nel presente studio è stata evidenziata una correlazione positiva tra le disfunzioni d'organo e gli score di gravità (**Tabella 2.4**). Tra i pazienti sopravvissuti, la presenza della disfunzione emostatica, il numero di disfunzioni d'organo, l'APPLE_{fast} score all'ammissione sono risultati positivamente correlati con una più lunga degenza in terapia intensiva.

Variabile	ATT score	APPLE _{fast} score	APPLE _{full} score
Disfunzione emostatica	r=0.48 P=0.002	r=0.43 P=0.006	r=0.42 P=0.007
Disfunzione respiratoria	r=0.63 P<0.01	NS	r=0.37 P=0.02
Disfunzione renale	NS	r=0.39 P=0.01	NS
Disfunzione epatica	NS	r=0.38 P=0.01	r=0.33 P=0.03
Disfunzione cardiovascolare	NS	NS	NS
MODS	r=0.56 P<0.01	r=0.38 P=0.01	r=0.38 P=0.01
Numero di disfunzioni d'organo	r=0.55 P<0.01	r=0.57 P<0.01	r=0.59 P<0.01

Tabella 2.4 Correlazioni significative documentate tra le disfunzioni d'organo indagate con gli *score* di gravità all'ammissione dei 38 gatti politraumatizzati.

2.5 Discussione e conclusioni

2.5.1 Discussione

Il presente studio sperimentale prospettico è frutto di un'analisi eseguita su 38 gatti con diagnosi di politrauma, afferiti presso il Pronto Soccorso dell'Ospedale Veterinario Universitario (OVU) del Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie (DIMEVET) di Bologna dal 1° Settembre 2015 al 1° Settembre 2017.

Il politrauma viene considerato una delle principali cause di morbidità e mortalità nel gatto, legata a gravi ripercussioni sistemiche con un'incidenza risulta tra il 25% e il 64% dei traumi (Hernon et al., 2018).

Nella popolazione oggetto di studio il 97% dei soggetti era di razza Comune Europea, dato giustificato sia dall'alta prevalenza di questa razza in Italia, sia dalla convenzione esistente tra il DIMEVET e l'azienda ASL per i gatti trovati sul territorio.

I soggetti inclusi nella nostra analisi erano gatti giovani, prevalentemente maschi interi, nel gruppo dei gatti randagi, e femmine sterilizzate nel gruppo dei gatti di proprietà. Nonostante la letteratura in merito ai dati epidemiologici sui soggetti traumatizzati sia limitata per quanto concerne la popolazione felina, i dati ottenuti risultano essere in accordo con la bibliografia consultata (Kolata, 1980).

La causa principale nell'eziologia dell'evento traumatico è risultata essere il trauma contusivo, che ha interessato il 79% dei pazienti inclusi nello studio, a fronte del trauma penetrante che ne ha coinvolti invece il 21%.

Dei traumi contusivi, la maggior parte erano causati da impatti con autovetture, seguiti da cadute da piani alti, schiacciamenti e, infine, da traumi di origine sconosciuta. Questi risultati sono in accordo con la letteratura, in cui il trauma da investimento risulta avere una prevalenza nel gatto (Hall et al., 2013).

Le lesioni più frequentemente riscontrate nei soggetti con trauma contusivo sono state a carico dell'apparato scheletrico, con un maggiore interessamento delle ossa lunghe e del bacino, seguite poi da quelle toraciche, craniche e facciali.

In particolare, nei pazienti giunti in Pronto Soccorso per trauma da investimento, le principali lesioni riportate erano di tipo ortopedico, con una maggiore incidenza di fratture di ossa lunghe, seguite da quelle craniche e facciali. Nel 70% dei soggetti che riportavano trauma facciale era presente un concomitante trauma cranico: questo è probabilmente legato alla dinamica dell'impatto tra l'animale e il veicolo al momento dell'evento traumatico. Inoltre, il trauma facciale risultava spesso associato sia ad alterazioni a carico dei tessuti molli, quali cute e occhi, sia a carico dei tessuti duri, con lesioni mandibolari e mascellari. Questo dato è concorde con quanto riportato nella letteratura consultata, in cui il trauma facciale e le lesioni ad esso associate si riscontrano nel 15% dei gatti traumatizzati (Adamantos e Garosi, 2011).

L'86% dei pazienti arrivati per trauma da caduta ha riportato lesioni toraciche, attribuibili a contusioni polmonari, riscontrate in tutti i pazienti, e pneumotorace chiuso. A seguire si sono evidenziate lesioni ortopediche, lesioni facciali e neurologiche, caratterizzate da trauma cranico e lesioni spinali. Rispetto alla casistica da noi riportata, in letteratura la maggior parte delle alterazioni è risultata essere di tipo ortopedico, mentre quelle a carico del distretto toracico vengono diagnosticate nel 34% dei gatti con traumi da caduta (Vnuk et al., 2004).

In accordo con quanto riportato in letteratura (Silverstein e Hopper, 2014), nella nostra popolazione la causa principale (75%) dei traumi penetranti è stata imputata al trauma da morso, seguito per il 12,5% da traumi da arma da fuoco e per il 12,5%, da traumi da arma da taglio.

Prendendo in esame i soggetti che hanno presentato traumi da morso, emerge che i settori principalmente coinvolti sono stati l'addome e il torace, con maggiore incidenza di contusioni polmonari e pneumotorace, sia chiuso che iperteso. Un dato interessante, in accordo con la letteratura (Cabon et al., 2015), è stato il riscontro, in tutti i pazienti, di lesioni cutanee di lieve entità a fronte di danni ingenti a carico dei tessuti sottostanti: questa condizione si verifica perché strutture, come addome e torace, sono in grado di assorbire l'energia del morso, trasferendola alle strutture più profonde, con minime lesioni esterne.

Al momento dell'ammissione in Pronto Soccorso la popolazione di gatti traumatizzati presentava, dal punto di vista clinico, un sensorio depresso, una lieve ipotermia e tachipnea. Dal punto di vista clinico-patologico i soggetti presentavano una condizione di lieve linfopenia, acidosi metabolica iperlattatemica, iperglicemia, aumento degli enzimi di danno epatico e muscolare e lieve ipermagnesiemia. Il tempo mediano intercorso tra l'evento traumatico e l'arrivo in Pronto Soccorso è stato di 4 ore. All'ammissione il valore mediano di *ATT score* è risultato di 5 e valori mediani di $APPLE_{fast}$ ed $APPLE_{full}$ sono risultati rispettivamente di 34 e 50.

Dal presente studio è inoltre emerso che il 58% della popolazione di gatti traumatizzati ha subito un trattamento chirurgico durante il periodo di degenza, e, di questi, il 60% lo ha effettuato dopo più di 12 ore dall'avvenuto trauma. Questo dato è probabilmente legato alla prioritaria necessità dei pazienti di ricevere le adeguate terapie mediche, volte ad una corretta stabilizzazione, soprattutto considerando che gli animali erano politraumatizzati e, di conseguenza, con condizioni cliniche spesso gravemente compromesse. Inoltre, il 77% dei soggetti sottoposti a chirurgia presentava lesioni di tipo ortopedico, la cui gestione, come riportato in letteratura (Corr, 2012), assume importanza secondaria se sono presenti concomitanti alterazioni che possono compromettere la sopravvivenza dell'animale.

Nella popolazione felina presa in esame, la **mortalità** è risultata essere del 37% e, di questi, la metà è deceduta entro le prime 24 ore dall'ammissione, senza significative differenze tra i gatti che hanno subito un trauma contusivo e quelli in cui se ne è verificato uno penetrante. Il dato della mortalità riscontrato nella popolazione oggetto di studio è concorde con quanto affermato in letteratura, dove viene riportato che la maggior parte delle morti per cause traumatiche avviene entro il primo giorno (Sue et al., 2006).

Nel presente studio sono stati valutati i parametri clinici e clinico-patologici risultati statisticamente significati in relazione all'*exitus* dei pazienti traumatizzati.

Nella popolazione oggetto di studio è stata evidenziata una peggiore condizione di instabilità cardiovascolare all'ammissione, valutata tramite il riscontro di una riduzione dei valori di pressione sistolica, nei soggetti deceduti. L'**ipotensione** è risultata

statisticamente differente tra pazienti deceduti e sopravvissuti. In letteratura umana l'ipotensione è frequentemente riscontrata nei pazienti traumatizzati e spesso si verifica conseguentemente alla presenza di emorragie. Tuttavia, il riscontro di una diminuita pressione arteriosa sistemica non è necessariamente correlato ad una ridotta perfusione tissutale, così come una normale pressione sistolica non è necessariamente indice di adeguata perfusione tissutale (Roppolo et al., 2010). La letteratura in medicina veterinaria è concorde con quella presente in umana, in cui la presenza di ipotensione può essere conseguente ad uno *shock* emorragico, ma anche a condizioni di *shock* cardiogeno o distributivo, primariamente conseguenti all'evento traumatico e ad una condizione di sepsi (Driessen e Brainard, 2006). La condizione di ipotensione richiede un trattamento immediato volto a ripristinare la perfusione tissutale e a migliorare i parametri di ossigenazione mediante una fluidoterapia rianimatoria. Essa deve essere specifica per il tipo e la severità del trauma, con un approccio variabile per quanto riguarda i volumi e la tipologia di fluidi utilizzati (Driessen e Brainard, 2006).

L'**ipotermia** è risultata essere, nella popolazione oggetto di studio, un parametro significativamente associato ad un elevato rischio di mortalità. Questa alterazione è prevalentemente determinata dalla ridotta produzione di calore che si verifica in seguito alla diminuzione del metabolismo e della perfusione muscolare concomitanti all'aumentata dispersione di calore, causati dalla maggiore esposizione ambientale dei tessuti danneggiati (Tsuei e Kearney, 2004). L'ipotermia ha importanti ripercussioni sistemiche ed è associata ad un maggiore rischio di morte nei soggetti traumatizzati; un precoce intervento di riscaldamento, combinato con gli altri trattamenti di stabilizzazione, migliora in maniera significativa la prognosi dei pazienti (Perlman et al., 2016).

Nel presente studio viene documentato al momento dell'ammissione un più grave stato di **acidosi metabolica** nei pazienti deceduti, caratterizzato in questo gruppo da una significativa riduzione **Base Excess** e da un aumento della concentrazione dei **lattati plasmatici**, in quanto indicatori metabolici di perfusione tissutale (Redaviv et al., 2016). L'acidosi metabolica è un frequente riscontro nel paziente traumatizzato e necessita di una precoce individuazione per prevenire e gestire gli effetti sistemici di questa

alterazione. L'acidosi metabolica e l'ipotermia intervengono in maniera sinergica interferendo sull'assetto emostatico del paziente, alterando la funzione piastrinica e dei fattori della coagulazione. Nel presente studio si è evidenziata una differenza significativa tra i valori di **PT e aPTT** dei sopravvissuti e dei deceduti, indicando uno stato di ipocoagulabilità nei pazienti più gravemente compromessi.

Il riscontro nella nostra popolazione di una peggiore condizione di ipotermia, acidosi metabolica e dell'alterazione dei parametri della coagulazione, conferma il ruolo prognostico negativo di queste tre variabili, che concorrono a costituire la cosiddetta "Triade della morte" (Engels et al., 2011; Devey, 2013). Nel presente studio l'ipotermia, l'acidosi metabolica e i difetti della coagulazione presi come variabili indipendenti si sono presentate significativamente alterate nei soggetti deceduti, ma non è stata individuata una correlazione significativa tra le tre variabili e un elevato rischio di mortalità.

Anche l'**albumina sierica** è risultata statisticamente significativa in relazione all'*exitus*: i pazienti deceduti mostravano livelli ematici inferiori rispetto a quelli rilevati nei sopravvissuti, ma sempre all'interno dei *range* di riferimento: ciò può essere dovuto al ruolo dell'albumina come proteina di fase acuta negativa, quindi come *biomarker* di infiammazione (Keel e Trentz, 2015; Torrente et al., 2015), ma anche per la possibile perdita della stessa a causa di emorragie esterne o interne riconducibili al trauma. A causa della loro associazione con una più grave condizione clinica, bassi livelli di albumina sono stati anche correlati in maniera significativa ad un maggior numero di giorni di ricovero in terapia intensiva.

Nella popolazione oggetto di studio il 38% dei gatti ha ricevuto una rianimazione fluida, prevalentemente effettuata con una soluzione cristalloide isotonica di Ringer Lattato: questo dato è concorde con la letteratura veterinaria, in cui viene riportato che nei pazienti in *shock* ipovolemico l'iniziale ripristino del volume ematico circolante viene effettuato, per la maggior parte, con soluzioni cristalloidi isotoniche (Driessen e Brainard, 2006). Dal nostro studio, inoltre, è emersa una significativa correlazione tra la necessità di **rianimazione fluida** e la mortalità, dove la maggior parte dei pazienti a cui era stata somministrata una fluidoterapia rianimatoria andava incontro a morte. Nel

presente studio i volumi di fluidi somministrati non sono risultati significativamente differenti tra i soggetti deceduti e sopravvissuti, al contrario di quanto riportato in letteratura, in cui i pazienti con un punteggio di *ATT score* inferiore richiedono volumi minori di fluidi rispetto a coloro che ottenevano punteggi più elevati (Driessen e Brainard, 2006).

Per poter stabilire un indice di gravità dei pazienti traumatizzati afferiti presso il Pronto Soccorso si è ricorso all'utilizzo dell'*ATT score*, dell'*APPLE fast* e dell'*APPLE full score*, che sono risultati essere significativamente correlati all'*exitus*. Il crescente utilizzo degli *score* di gravità nel paziente traumatizzato è documentato in letteratura umana come completamento del quadro clinico e come guida nell'iniziale approccio terapeutico (LeGall, 2005). In letteratura veterinaria, l'*ATTS* è lo *score* specifico per il paziente traumatizzato, che si basa esclusivamente sulla valutazione clinica dell'animale, permette di categorizzare la gravità delle lesioni con un importante ruolo prognostico sia nella valutazione all'ammissione che come monitoraggio durante il periodo di degenza (Rockar et al., 1994; Olsen et al., 2014). L'*APPLE score* nasce con l'intento di determinare l'*exitus* del paziente critico e in letteratura non è documentato il suo utilizzo nel gatto traumatizzato. Nel presente studio i pazienti deceduti hanno presentato valori significativamente più alti di *score* di gravità rispetto ai sopravvissuti confermando il loro ruolo prognostico nel paziente traumatizzato. Dato rilevante è stata la significativa correlazione tra il valore di *score* e la presenza di disfunzioni d'organo; questo risultato suggerisce il loro ruolo nel predire la presenza e lo sviluppo di danno d'organo. Tra tutti gli *score*, l'*ATTS* è stato l'unico nel presente studio ad essere associato ad un maggiore rischio di morte nella regressione logistica multivariata. Inoltre, gli *APPLE fast* e dell'*APPLE full score* sono stati associati ad una degenza più lunga in terapia intensiva nei pazienti sopravvissuti.

All'ammissione il 29% dei pazienti presentava **disfunzione multiorganica**, con il coinvolgimento di due o più apparati. Inoltre, il numero di disfunzioni e la presenza di MODS sono risultati significativamente associati ad un maggior rischio di morte nella popolazione oggetto di studio. Questo risultato è nuovo in letteratura veterinaria ed è in accordo con quanto documentato nel cane e nell'uomo (Simpson et al., 2009; Ateca et

al., 2014; Sauaia et al., 2017; Dewar et al., 2009). Il riscontro di una MODS all'ammissione è significativamente associato ad una mortalità precoce, che ha interessato il 50% dei pazienti deceduti. In letteratura umana l'incidenza del danno multiorganico nel trauma risulta elevata, nonostante la mortalità sia diminuita negli ultimi anni. Infatti, gli interventi pre-ospedalieri e i trattamenti di emergenza all'ammissione hanno migliorato l'*exitus* dei pazienti e hanno ridotto lo sviluppo e la progressione delle disfunzioni riscontrate all'ammissione (Sauaia et al., 2017). In veterinaria la stabilizzazione pre-ospedaliera è limitata e questo dato può incidere sulla sopravvivenza dei pazienti traumatizzati, soprattutto in quelli che presentano multiple lesioni e disfunzioni.

La coagulopatia acuta traumatica (ATC) è un attuale argomento di studio in medicina umana, associata ad un'elevata mortalità e sviluppo di complicazioni fatali nel paziente gravemente traumatizzato (Johansson et al., 2017; Brohi et al., 2007). La letteratura veterinaria riporta una bassa frequenza dell'ATC nel cane e nel gatto con risulti variabili relativi alla sua associazione con la necessità di trattamento trasfusionale e la presenza di sanguinamento (Holowaychuk et al., 2014; Gottlieb et al., 2017). La coagulopatia acuta traumatica è un raro riscontro nel gatto traumatizzato e non è stata documentata una sua associazione con i valori di ATTS, contrariamente a quanto documentato nel cane (Gottlieb et al., 2017). Nella popolazione oggetto di studio, la disfunzione **emostatica** è stata evidenziata nel 34% dei pazienti e maggiormente riscontrata nei gatti non sopravvissuti. Una sua associazione con un *exitus* peggiore è concordante anche con quanto riportato in letteratura umana, dove si afferma che i pazienti affetti da coagulopatie all'ammissione mostrano una maggiore mortalità rispetto a quelli che non le presentano (Ganter e Pittet, 2010). Inoltre, la presenza di disfunzione emostatica è stata significativamente correlata con più alti valori di *score* di gravità e con un più lungo periodo di degenza in terapia intensiva nei pazienti sopravvissuti. Interessante risultato è stata l'assenza di correlazione tra la presenza di disfunzione della coagulazione e la presenza di versamento emorragico, la necessità di trattamento trasfusionale e antifibrinolitico. Da quanto emerso nel presente studio la disfunzione emostatica predispone ad un elevato rischio di morte: questo risultato potrebbe suggerire l'importanza di un trattamento terapeutico mirato, nonostante non vi sia il riscontro

clinico di sanguinamento. I risultati riportati in questo lavoro sono nuovi in letteratura veterinaria, ma richiedono ulteriori approfondimenti per valutare e caratterizzare la coagulopatia nel gatto politraumatizzato.

Nel presente studio la presenza di disfunzione respiratoria è risultata significativamente associata ad una mortalità del 90% all'ammissione. In accordo con la letteratura umana e canina, le alterazioni respiratorie sono comuni complicazioni nel paziente traumatizzato, rappresentando una frequente causa di morte (Ateca et al., 2014; Durham et al., 2003; Wanek e Mayberry, 2004). Dei gatti con disfunzione respiratoria il 60% presentava segni di trauma toracico, caratterizzati dall'evidenza di contusioni polmonari e pneumotorace. Solo un paziente ha sviluppato un'ARDS, che ha richiesto un trattamento con ventilazione meccanica. Ciò che emerge dal nostro studio è che la presenza di disfunzione respiratoria all'ammissione è associata ad un elevato rischio di mortalità precoce. Questi risultati vanno contestualizzati sulla base dei criteri utilizzati per definire la disfunzione respiratoria, che sono risultati molto sensibili, ma poco specifici. Non è sempre stato possibile infatti accertare la saturazione dell'ossigeno mediante emogasanalisi arteriosa per definire in maniera chiara il reale grado di compromissione respiratoria dei pazienti.

Nel presente studio è stata riscontrata un'alta incidenza di **disfunzione renale**, valutata mediante l'osservazione dei livelli di creatinina sierica e dell'*output* urinario (Cowgill, 2010) ma non è stata evidenziata un'associazione con l'*exitus*. Nell'uomo il danno renale acuto è riportato con una frequenza del 50% associato ad una più lunga degenza e un aumento della mortalità nel paziente traumatizzato. I fattori di rischio documentati sono lo *shock* emorragico, la rabdomiolisi grave, l'età, il trattamento chirurgico e la presenza di comorbidità (Harrois et al., 2017). Nel presente studio la mortalità precoce dei pazienti deceduti non ha permesso di categorizzare il danno renale acuto (es. fluido-responsivo vs. intrinseco). In letteratura veterinaria non sono presenti studi che documentino l'incidenza del danno renale acuto nel gatto traumatizzato. Nonostante in questo lavoro la disfunzione renale non sia risultata associata ad un maggiore rischio di morte, sono necessari ulteriori studi per definire la reale incidenza e caratterizzazione dell'AKI nel gatto politraumatizzato.

Le disfunzioni **cardiocircolatoria** ed **epatica** all'ammissione sono state evidenziate in una esigua percentuale di pazienti e non hanno mostrato associazione con una prognosi peggiore nel presente lavoro. Ulteriori lavori futuri possono migliorare le conoscenze sull'incidenza e il significato prognostico di queste disfunzioni nel gatto politraumatizzato.

2.5.2 Limiti dello studio

Esistono alcuni limiti da considerare nell'interpretazione dei risultati dello studio in oggetto. Un limite dello studio è dato dai criteri utilizzati per definire le disfunzioni d'organo, che non hanno permesso di documentare la gravità della disfunzione, ma solo di identificare la loro presenza o assenza.

Un altro limite di questo studio è dato dalla mancata esecuzione di un prelievo arterioso per definire il grado di disfunzione respiratoria. Lo stato di *shock* e di vasocostrizione periferica frequente in questi pazienti ha spesso reso difficoltosa la tecnica di prelievo.

Anche la disfunzione emostatica, valutata mediante l'utilizzo dei tempi della coagulazione e della stima piastrinica ha consentito di identificare uno stato di ipocoagulabilità nella nostra popolazione, ma si può considerare la possibilità di utilizzare altre metodiche, come i test viscoelastici, per meglio caratterizzare l'assetto emostatico nel trauma felino.

2.5.3 Conclusioni

In conclusione, il presente lavoro ha permesso di documentare la prevalenza e il valore prognostico del danno d'organo e della MODS in una popolazione di gatti politraumatizzati. In particolare, la disfunzione emostatica, renale e respiratoria sono quelle maggiormente rappresentate al momento dell'ammissione in Pronto Soccorso. La presenza di disfunzione emostatica, respiratoria e MODS all'ammissione sono risultate associate ad un elevato rischio di morte nella nostra popolazione. Emerge, inoltre, come

gli *score* di gravità, ATTS, APPLE_{fast} ed APPLE_{full} calcolati al momento dell'ammissione siano validi supporti nell'identificazione dei soggetti maggiormente a rischio di sviluppare danno multiorganico, nel supportare le iniziali scelte terapeutiche e come precoci indicatori predittivi di mortalità. Questo lavoro conferma il ruolo prognostico della MODS nel trauma felino, ampliando le conoscenze in merito alla manifestazione clinica e ai marker prognostici e pone le basi per ulteriori approfondimenti in studi futuri per caratterizzare la disfunzione d'organo col fine di migliorare la gestione e la prognosi del gatto politraumatizzato.

CAPITOLO 3

***Significato prognostico del danno
d'organo e della MODS nel cane
politraumatizzato: studio prospettico
preliminare su 36 casi***

3.1 Premessa

Il trauma è il risultato dell'azione dell'energia cinetica sui tessuti dell'organismo con conseguenti deformazioni o lesioni. Il termine “trauma” si discosta da quello di “trauma multiplo” o di “politrauma”. Si parla di trauma in caso di lesione semplice causata da un evento traumatico e di trauma multiplo nel caso in cui vi sia un interessamento di almeno due regioni con assenza di SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*). Il politrauma in umana è caratterizzato da un grave danno ed almeno due lesioni con un *Abbreviated Injury Scale* ≥ 3 associate ad una o più condizioni patologiche: ipotensione, alterato stato di coscienza, acidosi metabolica, disfunzione emostatica e età avanzata. Qualora il soggetto non rientri in questa definizione, pur mostrando più regioni anatomiche lesionate e non necessiti di ricovero in terapia intensiva viene definito un soggetto con trauma multiplo o multitrauma (Pape et al., 2014). In letteratura veterinaria la definizione non è stata chiarita e frequentemente il “trauma grave” e il “trauma multiplo” vengono considerati sinonimi di “politrauma”.

L'evento traumatico è una comune causa di morbidità e mortalità nel cane e il politrauma interessa circa il 35% dei soggetti ammessi in Pronto Soccorso per trauma (Simeonova, 2013).

Il paziente traumatizzato può presentare un'ampia variabilità di lesioni con altrettanto varie prognosi, che cambiano sulla base del sistema organico coinvolto e dell'estensione del danno (Simeonova, 2013).

I danni provocati ai tessuti possono innescare una risposta immunitaria, che grazie all'equilibrio tra risposta infiammatoria ed antinfiammatoria, preserva l'integrità dei tessuti stimolando i meccanismi riparativi. Il precario equilibrio che si verifica in seguito all'ipossia, all'instabilità emodinamica e al grave danno tissutale, che caratterizzano il politrauma, conducono rapidamente ad un'alterata ed esagerata risposta infiammatoria, che predispone allo sviluppo o al deterioramento della funzionalità degli organi fino al coinvolgimento di più sistemi noti come MODS (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome*) (Dharap e Ekhande, 2017).

Una precoce ed efficace gestione del paziente politraumatizzato rimane a tutt'oggi un argomento oggetto di studio con l'obiettivo di migliorare la prognosi, i mezzi diagnostici e terapeutici disponibili (Gebhard e Huber-Lang, 2008).

3.2 Obiettivo dello studio

Lo scopo di questo studio sperimentale di natura prospettica è l'analisi descrittiva di una popolazione di cani condotti all'Ospedale Veterinario Universitario con diagnosi di politrauma.

L'associazione con l'*exitus*, inteso come decesso o sopravvivenza nel momento della dimissione, è stata valutata basandosi su parametri clinici e clinico-patologici riportati al momento dell'ammissione e durante il ricovero. Sono stati presi in considerazione il tipo di trauma e l'entità, la durata della degenza nel reparto di Terapia Intensiva e l'insorgenza di disfunzioni multi-organiche.

È stata indagata anche una potenziale correlazione tra il tipo e l'entità dell'evento traumatico e il possibile sviluppo di disfunzioni organiche che esitano in MODS.

L'obiettivo finale dello studio è individuare *marker* precoci che indichino lo sviluppo di disfunzione organica e che siano predittivi di prognosi. I parametri clinici e clinico-patologici e gli *score* clinici e clinico-patologici sono stati indagati col fine di essere di ausilio al medico veterinario durante la scelta del trattamento del paziente politraumatizzato.

3.3 Materiali e metodi

3.3.1 Criteri di inclusione

Il presente studio è stato svolto in maniera prospettica su una popolazione di cani afferiti presso il Pronto Soccorso dell'Ospedale Veterinario Universitario (OVU) del Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie (DIMEVET) di Bologna dal 1° Settembre 2015 al 31 Agosto 2018, sui quali è stata effettuata diagnosi di politrauma.

I dati clinici e clinico-patologici rilevati all'ammissione e durante il periodo di ricovero sono stati registrati nel software gestionale FENICE 4.32 ®, banca dati in uso presso l'OVU.

I criteri d'inclusione nello studio comprendono:

- diagnosi di politrauma, intesa come interessamento di almeno due distretti corporei e necessità di stabilizzazione e ricovero nel reparto di Terapia Intensiva
- peso corporeo maggiore di 2,5 kg;
- tempo intercorso dall'evento traumatico minore di 24h;
- nessun trattamento terapeutico somministrato prima dell'ammissione in Pronto Soccorso in caso di pazienti riferiti da altre strutture medico veterinarie;
- cartelle cliniche complete.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che non hanno soddisfatto i criteri sopracitati o che sono stati dimessi contro parere medico.

3.3.2 Metodologia e tecnica dello studio

Al momento dell'ammissione del paziente in Pronto Soccorso sono stati raccolti il segnalamento e l'anamnesi, incluse le informazioni riguardanti il tipo di trauma e il tempo intercorso dall'evento traumatico.

Durante l'esame fisico diretto sono stati valutati i seguenti parametri: stato mentale, riflessi pupillari, eventuale presenza di segni e atteggiamenti particolari, polso femorale e metatarsale, pressione sanguigna arteriosa, mucose e tempo di riempimento capillare, temperatura e ispezione rettale, ispezione e palpazione di torace e addome, della colonna vertebrale, testa, pelvi e arti.

La determinazione della pressione sanguigna dei pazienti è stata ricavata mediante un metodo oscillometrico non invasivo grazie allo strumento SunTech® Vet25™ o Minidop ES-100 VX, Hadeco. La determinazione è stata svolta, sulla base della condizione clinica del paziente, nella coda, arto posteriore o arto anteriore. È stato utilizzato un manicotto di dimensione diversa in base alla circonferenza del sito di misurazione della pressione. È stata tenuta in considerazione la media di cinque misurazioni significative eseguite sul paziente. Nel caso in cui non sia stato possibile evidenziare clinicamente la presenza del polso metatarsale e lo strumento non sia stato in grado di determinare misurazioni di pressione attendibili, è stato attribuito ai pazienti valori arbitrari di SBP (70 mmHg), MAP (50 mmHg) e DAP (40 mmHg).

All'interno dell'iniziale valutazione del paziente, entro 10 minuti dall'arrivo, è stata effettuata l'indagine ultrasonografica dell'addome e del torace, mediante A-FAST e T-FAST, come riportato in letteratura (Lisciandro 2013), con utilizzato l'ecografo portatile Z5Vet con Color e PW doppler provvisto di sonda micro-convex a frequenza 6,5 MHz. La determinazione della pulsossimetria è stata valutata mediante lo strumento Masimo RAD-57® per la misurazione della saturazione di ossigeno e frequenza cardiaca. Le sedi di misurazione sono state variabili in base alle caratteristiche del paziente e alla sua tollerabilità alle manualità, variando tra labbra, lingua, labbra vulvari e prepuzio. I prelievi ematici sono stati eseguiti, prima della stabilizzazione con fluidoterapia, in maniera standardizzata, utilizzando dei sistemi a vuoto Sarstedt e VACUTEST. Sono

state prelevate: 1) 1 aliquota di sangue in eparina calcica 50 U.I; 2) 1 aliquota di sangue in K₃EDTA; 3) 1 aliquota di sangue privo di anticoagulante, ma con gel separatore, al fine di ottenere il siero; 4) 1 aliquota di sangue con Na-citrato ®.

Le misurazioni sono state svolte presso il laboratorio del Servizio di Patologia Clinica Veterinaria (CLINLAB) all'interno del Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie dell'Alma Mater Studiorum, Università di Bologna. Sui prelievi ematici svolti durante il periodo di degenza sono stati svolti i seguenti esami:

- esame emogasanalitico, con valutazione degli elettroliti e dei lattati (ABL 800 FLEX, Radiometer Medical ApS, Copenhagen, Danimarca);
- esame emocromocitometrico (ADVIA 2120, Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Germania);
- striscio di sangue a fresco, colorati successivamente mediante *May-Grün Wald-Giemsa* (Merk®) per la valutazione della morfologia eritrocitaria, della morfologia e formula differenziale leucocitaria, della stima e morfologia piastrinica e dell'eventuale presenza di aggregati;
- Profilo biochimico su siero (AU 480, Beckman Coulter-Olympus, Brea, California, USA);
- Esame coagulativo ristretto con valutazione del tempo di protrombina (PT) e tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) (BFT II, Siemens, Munich, Germany).

Sulla base delle variabili cliniche e clinico-patologiche rilevate all'ammissione sono stati calcolati gli *score Canine APPLE_{fast}*, *Canine APPLE_{full}*, *ATT score*, (Hayes et al., 2010; Rockar et al., 1994).

Inoltre, sono stati riportati i trattamenti effettuati durante il ricovero in terapia intensiva, come la necessità di rianimazione fluida, ossigenoterapia, trattamenti trasfusionali e trattamenti chirurgici.

3.3.3 Variabili clinico-patologiche

Durante il periodo di ricovero sono stati ripetuti monitoraggi clinici, le indagini ultrasonografiche e il calcolo degli *score* dopo 12 ore (T12), 24 ore (T24) e 48 ore (T48) dal momento dell'arrivo del paziente in pronto soccorso.

Al momento dell'ammissione è stata valutata la presenza di disfunzioni organiche valutate sulla base dei seguenti criteri nel cane:

- Disfunzione respiratoria:
 - evidente *distress* respiratorio associato ad una $\text{SpO}_2 < 95\%$ in aria ambientale;
 - necessità di ossigenoterapia mediante maschera, sondino nasale o permanenza in gabbia ossigeno e/o
 - necessità di ventilazione meccanica;
- Disfunzione epatica:
 - concentrazioni di bilirubina sierica $> 0,35 \text{ mg/dL}$;
- Disfunzione renale:
 - concentrazione plasmatica di creatinina $> 1,4 \text{ mg/dL}$ e/o
 - incremento del valore basale di creatinina di $0,3 \text{ mg/dL}$ e/o
 - oliguria con *output* urinario $< 1 \text{ ml/kg/h}$ per più di 6 ore;
- Disfunzione cardiocircolatoria:
 - ipotensione (pressione sistolica $< 90 \text{ mmHg}$) refrattaria alla fluidoterapia endovenosa e necessità di supporto mediante la somministrazione di farmaci inotropi positivi e/o vasopressori;
- Disfunzione emostatica:
 - alterazione del profilo coagulativo con $\text{PT} > 7,5$ secondi e/o
 - alterazione del profilo coagulativo con $\text{aPTT} > 16$ secondi e/o
 - alterazione all'esame emocromocitometrico con evidenza di trombocitopenia con un numero di piastrine in numero inferiore a $160.000/\text{mm}^3$, confermato alla lettura dello striscio ematico e/o
 - evidenza clinica di fenomeni trombotici e/o
 - evidenza clinica di sanguinamenti;

➤ Disfunzione nervosa:

- presenza di alterazioni della funzione motoria, dei riflessi cerebrali e/o dello stato di coscienza con punteggio mGCS < 14.

La presenza contemporanea nel paziente di due o più disfunzioni organiche viene descritta come *Multiple Organ Dysfunction Syndrome* (MODS).

3.3.4 Analisi statistica

I dati ottenuti sono stati valutati attraverso statistica descrittiva e analizzati per la normalità mediante il test D'Agostino. La maggior parte delle variabili hanno mostrato una distribuzione non normale e i risultati sono stati espressi mediante mediana e *range* (valore minimo e massimo) ed analizzati tramite test non parametrici. Con l'obiettivo di confrontare le variabili in esame tra i diversi gruppi è stato eseguito il test di *Fisher* per le variabili categoriche e il test di *Mann- Withney* per le variabili continue.

L'analisi dei fattori di rischio è stata svolta mediante analisi di regressione logistica univariata e multivariata con metodo *Stepwise*. Per le variabili significative è stata poi effettuata un'analisi della *Receiver Operating Characteristic* (ROC) *curve* per determinare un valore ottimale di *cut- off*, con relativi dati di sensibilità e specificità nel predire l'evento. Il coefficiente di correlazione tra le variabili oggetto di studio è stato valutato tramite il test di Spearman per ranghi (*Spearman's coefficient of rank correlation*). È stata considerata significativa una $P < 0,05$. Per l'analisi statistica, questa sperimentazione si è avvalsa del *software* per statistica medica MedCalc® versione 18.10.

3.4 Risultati

3.4.1 Segnalamento e dati anamnestici

Il presente studio si basa sull'analisi di un'iniziale popolazione di 205 cani afferiti presso il Pronto Soccorso dell'Ospedale Veterinario Universitario (DIMEVET) di Bologna con diagnosi di trauma dal 1° Settembre 2015 al 31 Agosto 2018.

Dei cani traumatizzati afferiti nel periodo di studio, 103/205 (50%) soggetti presentavano un trauma minore, 30/205 (15%) un trauma multiplo, 72/205 (35%) politrauma. Il trauma da morso è risultata la causa più comune nei traumi minori, mentre l'investimento stradale per i traumi multipli e i politraumi. Dei pazienti con diagnosi di politrauma, sono stati esclusi 13 soggetti, in quanto erano stati sottoposti a terapie precedenti all'ammissione presso la nostra struttura, e 23 pazienti perché giunti in Pronto Soccorso dopo più di 24 ore dall'evento traumatico o sono stati dimessi contro parere medico. Sono quindi stati selezionati 36 cani secondo i criteri di inclusione dello studio.

Dei cani politraumatizzati 11/36 (31%) erano femmine, di cui 8/11 (73%) erano intere e 3/11 (27%) sterilizzate. I maschi invece erano 25/36 (69%), di cui 21/25 (84%) interi e 4/25 (16%) castrati.

I cani appartenenti alla popolazione inclusa avevano un'età compresa tra 3 mesi e 15 anni, con un'età mediana di 4 anni. Come si può osservare nel **Grafico 3.1**, 19/36 (53%) pazienti presentavano un'età compresa tra 3 mesi e 4 anni.

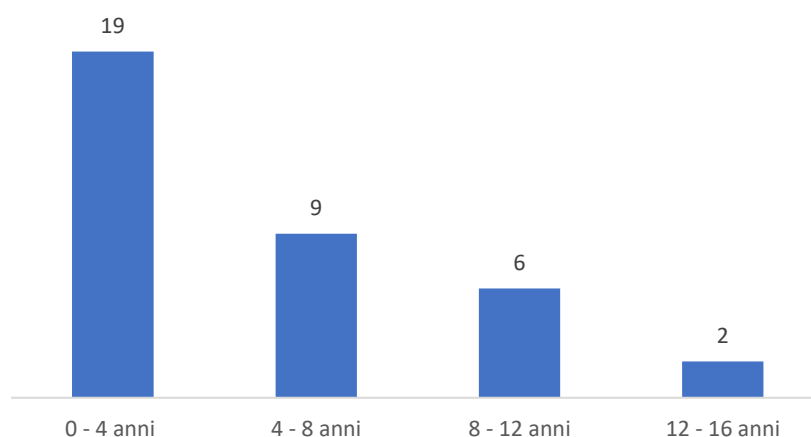


Grafico 3.1 Distribuzione della popolazione in base all'età

Dei 36 politraumi, 20 (69%) avevano un peso inferiore ai 20 kg con un valore mediano di 14,5 kg.

Nella popolazione oggetto di studio sono stati osservati traumi facciali, traumi cranici, spinali, toracici, addominali e scheletrici con diversa distribuzione (**Grafico 3.2**).

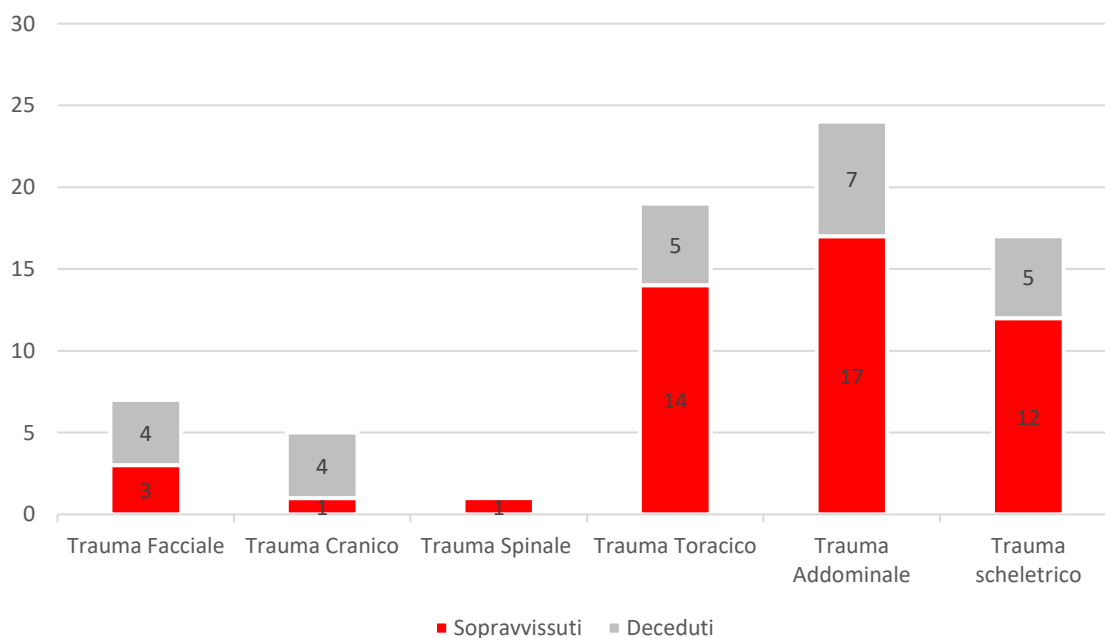


Grafico 3.2 Distribuzione delle sedi del trauma nei pazienti politraumatizzati oggetto di studio, suddivisi tra pazienti sopravvissuti (istogramma rosso) e deceduti (istogramma grigio)

In particolare, 7/36 (19%) cani hanno riportato un trauma facciale, di cui 3/7 (43%) con concomitante trauma cranico. Di questi 7 pazienti il 57% sono deceduti. I pazienti con trauma cranico sono stati 5/36 (14%), presentando una mortalità dell'80%. Il trauma spinale, invece, è stato riportato in un solo paziente della popolazione che è sopravvissuto.

Il trauma toracico è stato rilevato in 19/36 (53%) pazienti, di cui il 13/19 (68%) presentavano un concomitante trauma addominale. L'ernia diaframmatica è stata evidenziata in 2 pazienti della popolazione ed entrambi riferivano sia trauma toracico che addominale. I pazienti con trauma toracico hanno presentato una mortalità del 26%. Le lesioni riscontrate in corso di trauma toracico, come è possibile osservare nel **Grafico 3.3**, sono state in 11/19 (58%) pazienti delle contusioni polmonari, in 10/19 (53%) pazienti pneumotorace, in 3/19 (16%) pazienti *flail chest*, in 2/19 (10%) pazienti ernia diaframmatica. Nei pazienti con trauma toracico, 5/19 (26%) hanno riportato anche ferite lacere, di cui l'80% sono deceduti.

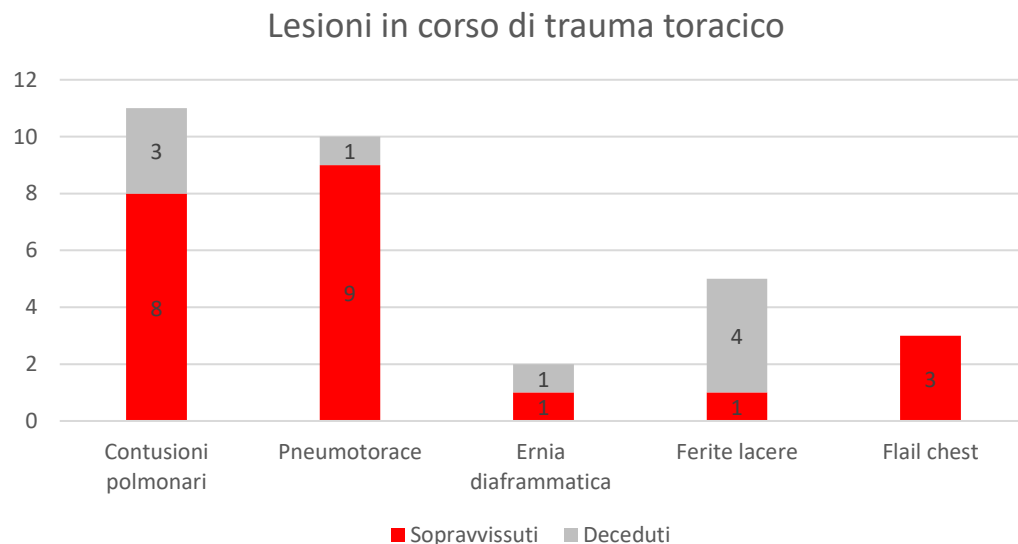


Grafico 3.3 Distribuzione delle lesioni riscontrate nella popolazione con trauma toracico, suddivisi tra pazienti sopravvissuti (istogramma rosso) e deceduti (istogramma grigio)

Il trauma addominale ha colpito 24/36 pazienti (67%), con una mortalità del 29%. I pazienti appartenenti a questa categoria, come illustrato nel **Grafico 3.4**, hanno riportato in 16/24 (67%) emoaddome, in 4/24 (17%) uroaddome, in 11/24 (46%) ferite lacere. Dei pazienti politraumatizzati con trauma addominale, alcuni presentavano concomitanti lesioni scheletriche: 5/24 (21%) frattura del bacino e 10/24 (42%) frattura delle ossa lunghe.

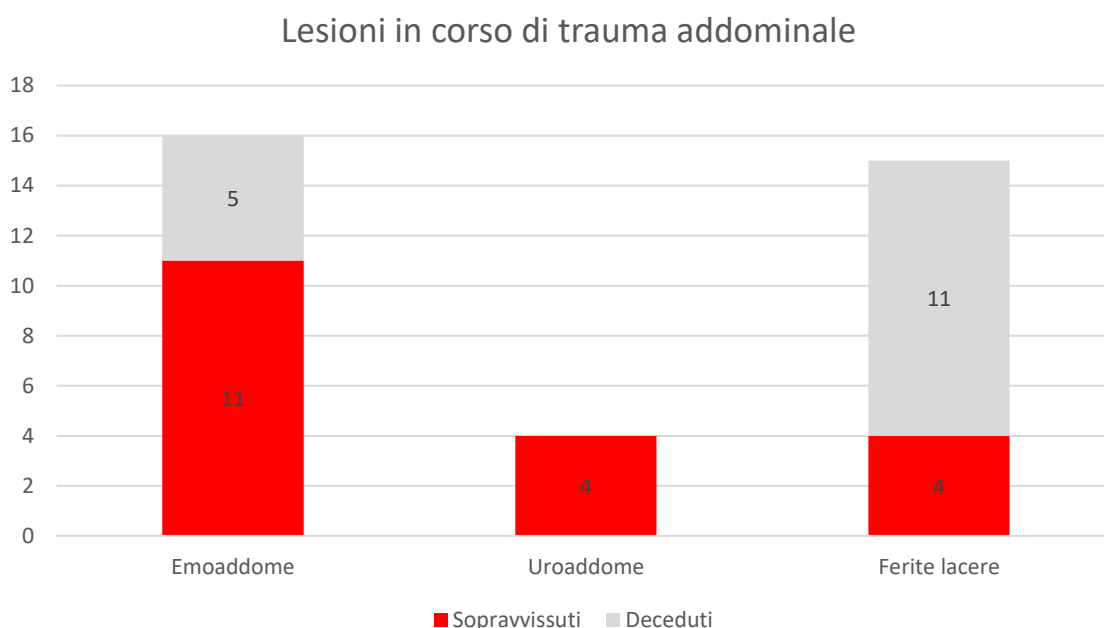


Grafico 3.4 Distribuzione delle lesioni riscontrate nella popolazione con trauma addominale, suddivisi tra pazienti sopravvissuti (istogramma rosso) e deceduti (istogramma grigio)

Il trauma scheletrico ha coinvolto 17/36 (47%) pazienti, di cui il 29% sono deceduti. In particolare, si osservano 6/17 (35%) cani con frattura del bacino e 12/17 (71%) con frattura delle ossa lunghe. La concomitante presenza di ferite lacere è stata riportata in 13/17 (76%) cani (**Grafico 3.5**).

Si è valutata anche la percentuale di soggetti coinvolti in base al numero totale di lesioni riportate in seguito al trauma e si è evidenziato che nel 53% dei casi erano presenti due lesioni, nel 20% erano presenti tre lesioni, nel 19% quattro lesioni e nell'8% cinque lesioni (**Grafico 3.6**).

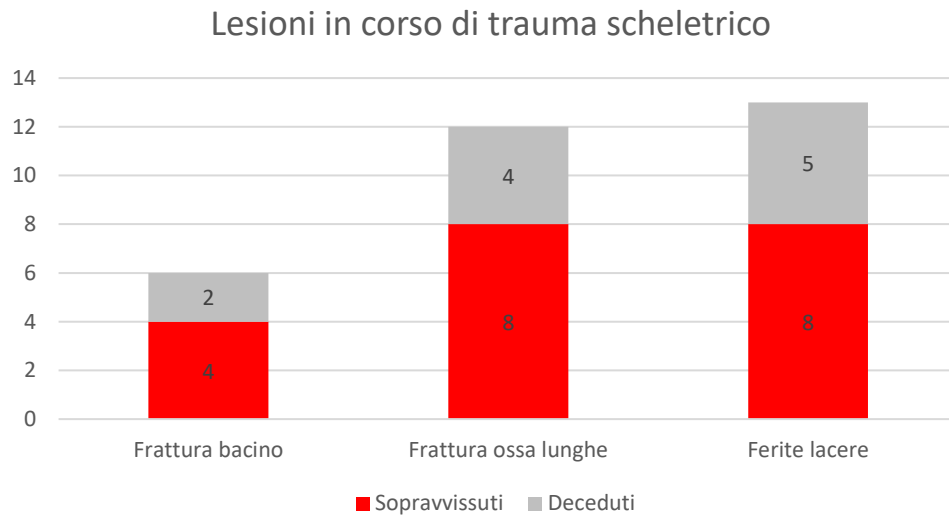


Grafico 3.5 Distribuzione delle lesioni riscontrate nella popolazione con trauma scheletrico, suddivisi tra pazienti sopravvissuti (istogramma rosso) e deceduti (istogramma grigio)

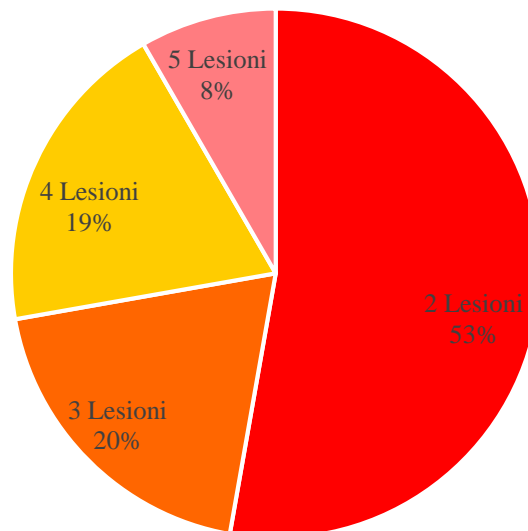


Grafico 3.6 Distribuzione della frequenza percentuale delle lesioni nei soggetti inclusi nello studio

3.4.2 Eziologia dei traumi

Analizzando l'eziologia dell'evento traumatico, la causa principale è stata evidenziata essere il trauma contusivo, presente in 26/36 (72%) pazienti, mentre il trauma penetrante è stato riscontrato in 10/36 (28%) cani.

All'interno della sottopopolazione con **trauma contusivo** la mortalità è risultata del 31%. Come è possibile vedere dal **Grafico 3.7**, 21/26 (80%) pazienti hanno riportato un trauma addominale, 11/26 (42%) un trauma toracico, 10/11 (90%) concomitante trauma toracico e trauma addominale, 5/26 (19%) trauma cranico, 4/26 (15%) trauma facciale e 3/26 (11%) concomitante trauma cranico e facciale. Nel **Grafico 3.8** vengono riportate la frequenza percentuale delle lesioni.

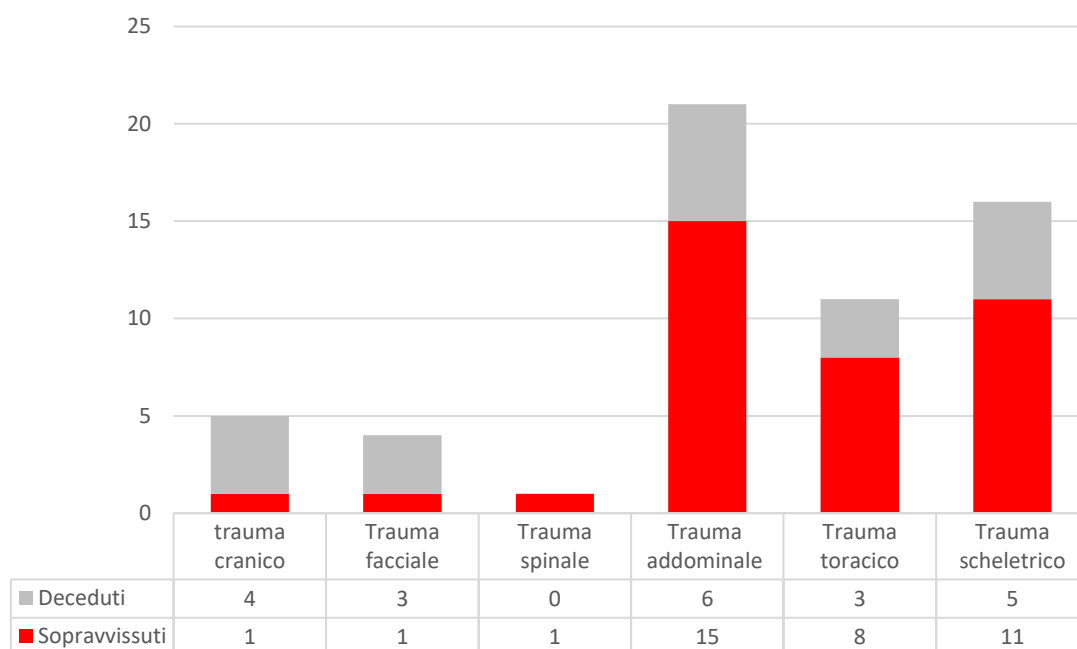


Grafico 3.7 Distribuzione delle lesioni riscontrate nella popolazione con trauma contusivo, suddivisi tra pazienti sopravvissuti (istogramma rosso) e deceduti (istogramma grigio)

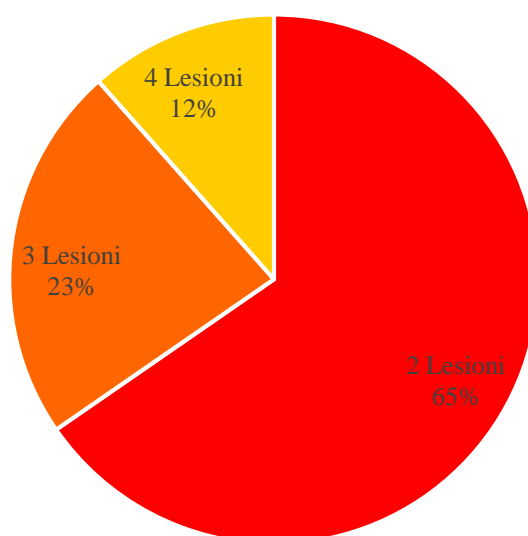


Grafico 3.8 Distribuzione della frequenza percentuale delle lesioni nei soggetti inclusi nello studio con trauma contusivo

I **traumi penetranti** hanno coinvolto 10 pazienti su 36 (28%), con una mortalità del 20%. La totalità della popolazione è stata vittima di trauma da morso.

Il **Grafico 3.9** illustra la distribuzione delle lesioni nei traumi penetranti: 7/10 (70%) pazienti hanno riportato traumi al torace, 3/10 (30%) trauma addominale, 3/10 (30%) hanno mostrato un trauma facciale, 1/10 (10%) un trauma scheletrico con frattura costale. Il concomitante coinvolgimento di torace e addome è stato riportato in 2/10 (20%). Tutti i soggetti colpiti da trauma penetrante hanno riportato ferite lacere. Dei pazienti che hanno riportato trauma toracico, 5/7 (71%) cani hanno riportato pneumotorace e 2/7 (29%) contusioni polmonari. Tra i pazienti con trauma addominale un soggetto ha presentato emoaddome. I pazienti con trauma penetrante che sono deceduti hanno riportato estese ferite lacere distribuite in gran parte del corpo. Nel **Grafico 3.10** vengono riportate la frequenza percentuale delle lesioni.

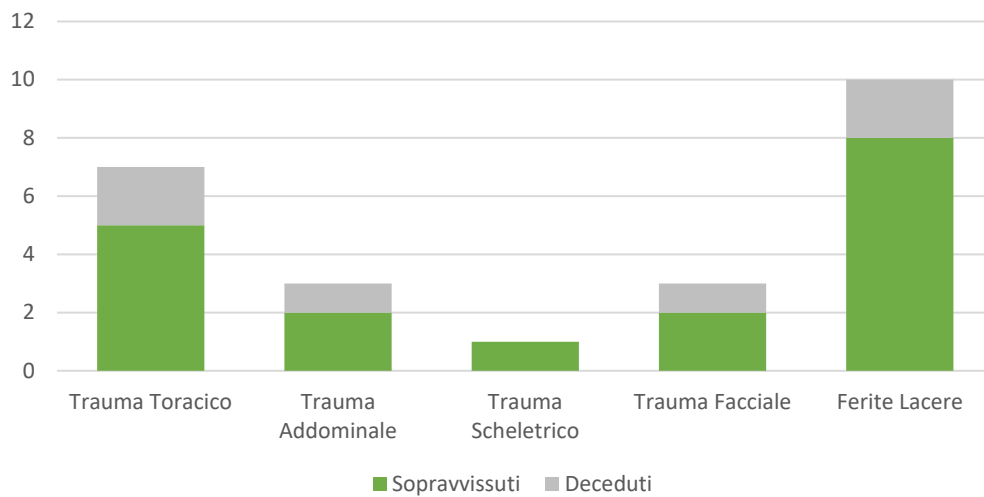


Grafico 3.9 Distribuzione dei siti di trauma nella popolazione di cani colpiti da trauma penetrante suddiviso tra pazienti sopravvissuti (istogramma verde) e deceduti (istogramma grigio)

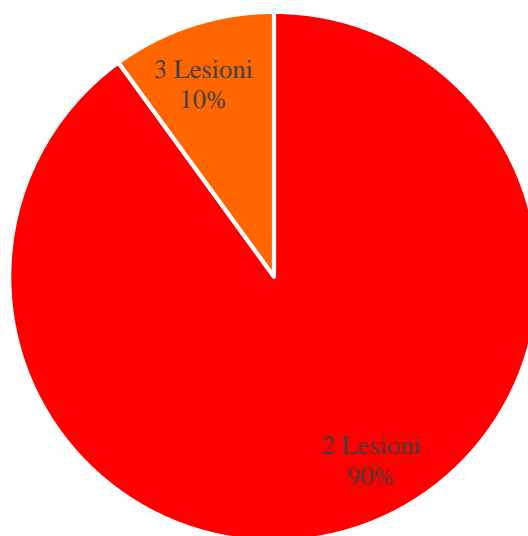


Grafico 3.10 Distribuzione della frequenza percentuale delle lesioni nei soggetti inclusi nello studio con trauma penetrante

3.4.3 Parametri clinici e clinico-patologici

Per ogni soggetto, al momento dell'ammissione in Pronto Soccorso, sono state registrate le ore intercorse tra l'evento traumatico e l'arrivo in ospedale. I pazienti giunti presso la nostra struttura entro 6 ore dall'evento traumatico sono stati 32/36 (89%), la restante parte 4/36 (11%) sono arrivati tra le 6 e le 12 ore.

Per ogni cane si è poi proceduto a valutare i parametri clinici all'ammissione e i valori ottenuti sono riportati in **Tabella 3.1**.

	N° Soggetti	Mediana	Valore Minimo	Valore Massimo
TEMPERATURA CORPOREA (°C)	36	37,8	32	39,9
FREQUENZA CARDIACA (BPM)	36	146	60	300
FREQUENZA RESPIRATORIA (ATTI/MIN)	36	46	16	150
PRESSIONE SISTOLICA (SBP)	36	142	60	258

Tabella 3.1 Valore dei parametri clinici all'ammissione nella popolazione di cani politraumatizzati

Per tutti i pazienti è stata effettuata una valutazione ecografica mediante il metodo A-FAST e T-FAST. All'ammissione 18/36 (50%) cani hanno presentato versamento addominale, 8/36 (22%) versamento pleurico, 4/36 (11%) versamento in entrambe le cavità, mentre non è stata evidenziata la presenza di versamento pericardico nella popolazione oggetto di studio.

Tra i soggetti in cui è stato riscontrato un versamento addominale, 6/18 (33%) hanno mostrato solo un quadrante coinvolto, 1/18 (5%) ne ha mostrati due, 5/18 (28%) ne hanno mostrati tre e 6/18 (33%) ne hanno mostrati quattro.

All'ammissione sono stati inoltre calcolati degli *score* clinici e clinico-patologici per predire l'*exitus* dei pazienti critici: lo *Shock Index*, il *Modified Shock Index* (MSI), l'*Age Shock Index* (Age SI), il *canine Acute Patient Physiologic and Laboratory Evaluation fast score* (APPLE *fast score*), il *canine Acute Patient Physiologic and Laboratory Evaluation full score* (APPLE *full score*), l'*Animal Trauma Triage score* (ATTS), ed

infine il *Glasgow Come Scale score* (GCS *score*). I valori ottenuti sono riportati nella **Tabella 3.2**.

	N° SOGGETTI	MEDIANA	VALORE MINIMO	VALORE MASSIMO
<i>SHOCK INDEX</i>	36	0,93	0,33	3,33
MSI	32	1,33	0,42	5
<i>AGE SI</i>	36	2,97	0,18	28,33
<i>APPLE FAST SCORE</i>	36	25	11	45
<i>APPLE FULL SCORE</i>	36	34	22	58
<i>ATT SCORE</i>	36	5	1	13
GCS	36	17	5	18

Tabella 3.2 Valori degli *score* nella popolazione di cani politraumatizzati

Nella popolazione di studio inclusa con diagnosi di politrauma, le indagini clinico-patologiche eseguite all'ammissione hanno riportato i seguenti risultati:

- l'emogasanalisi ha evidenziato la presenza di uno stato di acidosi metabolica, caratterizzata da riduzione dei bicarbonati ematici e del Base Excess (BE), da un aumento dei lattati, un lieve aumento della glicemia e una lieve diminuzione della concentrazione di calcio ionizzato nel sangue;
- l'esame emocromocitometrico risultava essere nella norma nella maggior parte dei soggetti inclusi, con lieve leucocitosi neutrofilica;
- il profilo biochimico generale ha permesso di evidenziare un aumento degli enzimi epatici e del fosforo;
- l'esame coagulativo ristretto ha evidenziato un aumento del tempo di protrombina.

Nella popolazione di cani presa in esame le scelte terapeutiche sono state effettuate in base alle necessità del singolo paziente. Tra i principali interventi terapeutici che sono stati eseguiti all'ammissione dei pazienti, si mettono in evidenza i trattamenti di

rianimazione fluida, i trattamenti trasfusionali, trattamenti chirurgici e l'ossigenoterapia (**Grafico 3.11**).

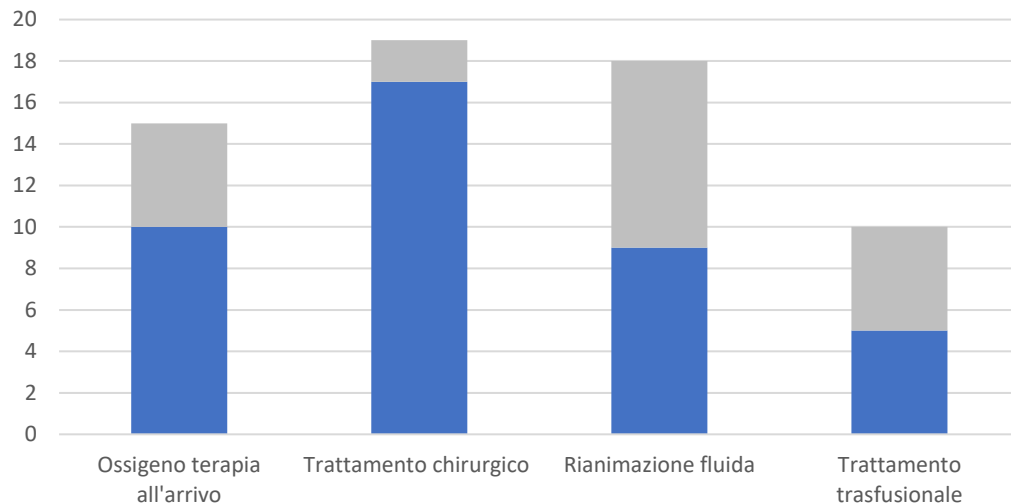


Grafico 3.11 Principali trattamenti effettuati nella popolazione di cani politraumatizzati suddivisi tra pazienti sopravvissuti (istogramma blu) e deceduti (istogramma grigio).

Nella popolazione oggetto di studio 11/36 (31%) pazienti si sono mostrati ipotesizzati all'arrivo e di questi 5/11 (45%) sono deceduti, tutti poco dopo il momento dell'arrivo in Pronto Soccorso.

Al momento dell'ammissione in Pronto Soccorso 18/36 (50%) pazienti hanno richiesto una rianimazione fluida, di cui 16/18 (89%) sono stati rianimati con cristalloidi isotonici, 1/18 (6%) con soluzione salina ipertonica e 1/18 (6%) con soluzione colloide. Dei 18 pazienti che hanno ricevuto rianimazione fluida all'arrivo, 9/18 (50%) sono deceduti e di questi l'89% a seguito di trauma contusivo.

I pazienti che hanno ricevuto un trattamento trasfusionale sono stati 10/36 (28%). In particolare, 3/10 (30%) cani hanno ricevuto emazie concentrate (*packed Red Blood Cell* - pRBC) somministrate dopo un'iniziale stabilizzazione in Pronto Soccorso; 2/3 (67%) hanno ricevuto trattamenti trasfusionali anche nei giorni seguenti. Il trattamento con plasma fresco congelato (*Fresh Frozen Plasma* - FFP) è stato effettuato per 8/10 (80%)

pazienti dopo una iniziale stabilizzazione in Pronto Soccorso e in 2/8 (25%) anche nei giorni successivi. La mortalità dei pazienti trasfusi è risultata del 50%. Della popolazione di cani inclusa 15/36 (42%) ha avuto bisogno di ossigeno terapia al momento dell'arrivo in Pronto Soccorso. Dei pazienti politraumatizzati 19 cani (52%) hanno richiesto un trattamento chirurgico durante il ricovero, di cui l'89% solo uno e l'11% due durante il periodo di degenza. Inoltre, 5/19 (26%) pazienti sono stati sottoposti alla chirurgia dopo una iniziale stabilizzazione e di questi il 40% è deceduto. La degenza nel reparto di Terapia Intensiva è andata da un minimo di 0 giorni ad un massimo di 24 giorni, con una mediana di 4 giorni. Nei pazienti deceduti la degenza è durata da 0 a 6 giorni, con una mediana di 0,15 giorni.

Dei 36 cani politraumatizzati inclusi nel presente studio, il 72% è sopravvissuto, mentre il 28% ha avuto un *exitus* sfavorevole, di cui l'80% dei pazienti deceduti è morto a seguito di un trauma contusivo. Dei pazienti deceduti il 70% è morto poco dopo l'ammissione in Pronto Soccorso, il 10% è deceduto entro le prime 24 ore e il 20% dopo il primo giorno di ricovero in Terapia Intensiva.

Nella **Tabella 3.3** sono riportate le principali alterazioni cliniche e clinico-patologiche risultate statisticamente significative tra i soggetti sopravvissuti e quelli deceduti nella popolazione di cani politraumatizzati oggetto di studio.

Variabile	Vivi (n=26)	Morti (n=10)	R.I.	P value
ATTS	5 (1-9)	7 (2-13)	NA	0.04
<i>Ematologia</i>				
Leucociti (/mm ³)	19.635 (4.710-34.200)	8.755 (6.850-18.760)	6.000- 17.000	0.001
Neutrofili (/mm ³)	6.715 (2.170-16.644)	6.540 (5.540-16.830)	3.000- 12.000	0.007
<i>Biochimica</i>				

ALT (U/L)	360.5 (59-6.971)	1.388 (41-8.701)	20-55	0.04
Proteine totali (g/dL)	6.1 (3.36-8.52)	4.5 (3.34-5.91)	5.6-7.9	0.001
Albumina (g/dL)	3.09 (1.53-4.51)	2.23 (1.76-3.36)	2.8-3.7	0.36
Profilo coagulativo				
PTT (sec)	11.3 (7.6-24.4)	16.35 (10.5-120)	8-16.5	0.002
Dati aggiuntivi				
Tempo intercorso tra trauma e arrivo (h)	2 (0.5-12)	0.75 (0.5-4)	NA	0.02
Numero di disfunzioni d'organo	1 (0-4)	2 (1-3)	NA	0.02

Tabella 3.3 Statistica descrittiva delle variabili misurate tra pazienti sopravvissuti (n = 26) e pazienti deceduti (n = 10) nella popolazione di cani politraumatizzati. I valori di ogni parametro vengono riportati come mediana e i *range*. ATTS, *Animal Trauma Triage Score*; ALT, alanina aminotransferasi; PTT, tempo di tromboplastina parziale attivata; NA, non applicabile; R.I., intervallo di riferimento

3.4.4 Disfunzioni d'organo

Attenendosi ai criteri clinici e clinico-patologici precedentemente descritti, si è proceduto ad identificare la presenza di disfunzione d'organo al momento dell'ammissione in Pronto Soccorso dei cani politraumatizzati inclusi nel presente studio (**Grafico 3.12**). La disfunzione d'organo maggiormente riscontrata nella popolazione è stata quella emostatica, che ha coinvolto 16/36 pazienti (44%) con mortalità del 31%. La disfunzione renale ha coinvolto 14/36 (39%) cani, di cui il 29% è deceduto. La disfunzione respiratoria ha riguardato 11/36 (31%) pazienti con una mortalità del 18%. La disfunzione nervosa è stata riportata in 4/36 (11%) pazienti, di cui il 25% non è sopravvissuto. La disfunzione epatica è stata riportata in 2/36 (5%) pazienti, di cui un deceduto. Nessun paziente ha mostrato una disfunzione cardiaca sulla base dei criteri considerati. Dei pazienti con disfunzione emostatica 11/16 (69%)

mostravano un aumento del tempo di protrombina, di cui 3/11 (27%) anche un simultaneo aumento del tempo di tromboplastina parziale attivata. Di questi 11 pazienti, il 45% ha riportato evidenza di sanguinamento, mostrando presenza di versamento addominale ematico alla valutazione A-FAST e il 18% presentava una concomitante presenza di versamento pleurico alla T-FAST.

All'ammissione 14/36 (39%) pazienti mostravano una sola disfunzione, 14/36 (39%) un coinvolgimento multiorganico con almeno due disfunzioni d'organo presenti e 8/36 (22%) non mostravano disfunzioni all'arrivo (**Grafico 3.13.1 e 3.13.2**).

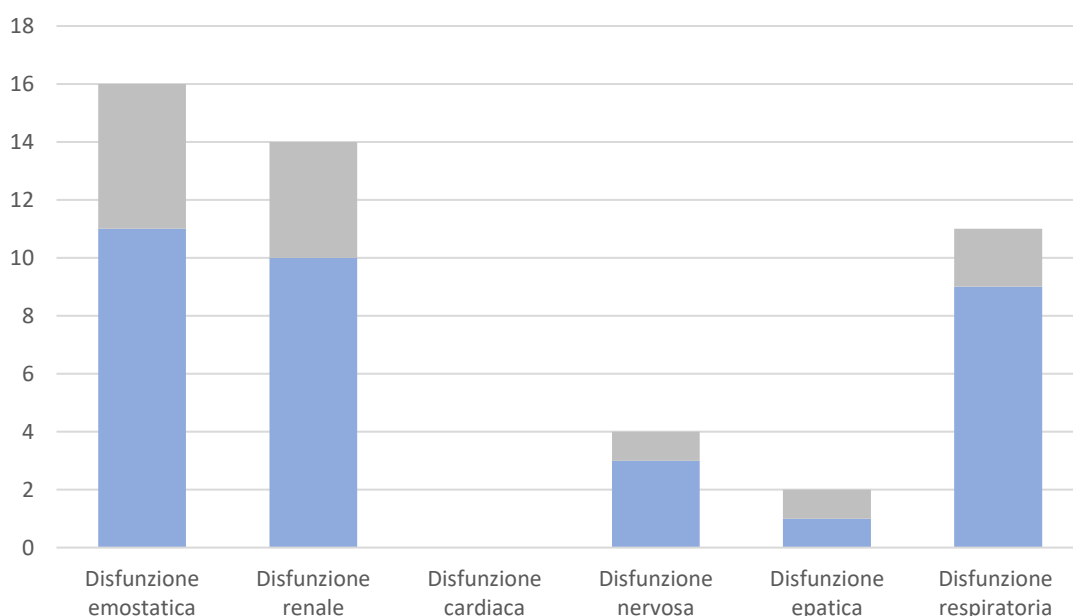


Grafico 3.12 Distribuzione delle disfunzioni d'organo nella popolazione di cani politraumatizzati suddivisi tra pazienti sopravvissuti (istogramma blu) e deceduti (istogramma grigio).

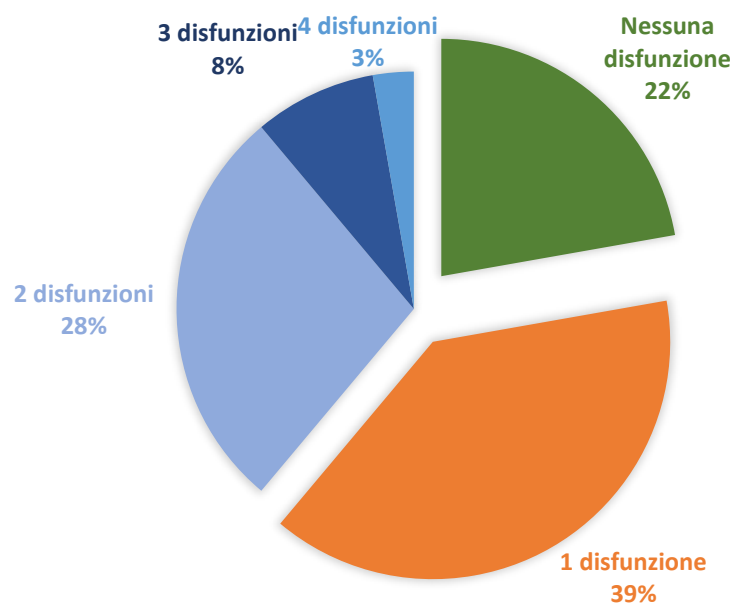


Grafico 3.13.1 Distribuzione della frequenza percentuale di disfunzione d'organo all'ammissione nella popolazione di cani politraumatizzati

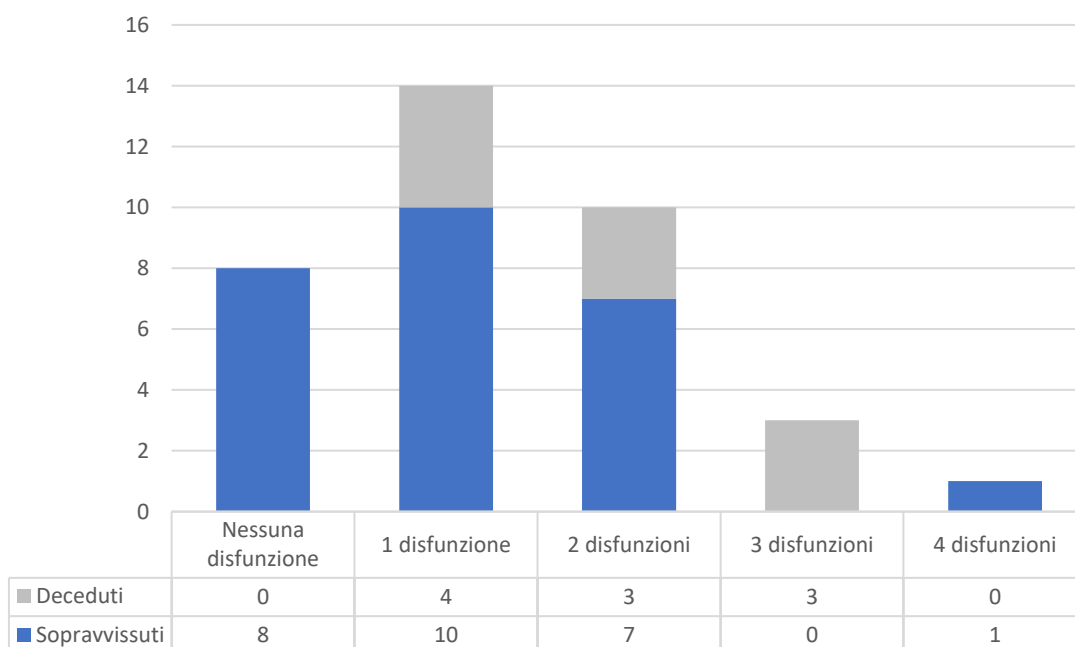


Grafico 3.13.2 Distribuzione della popolazione di gatti politraumatizzati in base alle disfunzioni d'organo all'ammissione suddivisi tra gatti sopravvissuti (istogramma blu) e deceduti (istogramma grigio)

Le variabili che sono risultate statisticamente significative nella discriminazione tra cani che sono sopravvissuti e cani deceduti sono state inserite in un modello di regressione logistica univariata (**Tabella 3.4**).

Le variabili trattenute dalla regressione logistica multivariata, in quanto associate in modo statisticamente significativo ad un rischio di prognosi infausta, sono state le Proteine Totali (**Tabella 3.4**).

Variabile	RC	SE	Odds Ratio [95% CI]	P value
Regressione logistica univariata				
MODS	2.07	0.97	8 (1.1743-54.4985)	0.033
Numero di disfunzioni d'organo	0.88	0.43	2.42 (1.0375-5.6554)	0.04
Disfunzione emostatica	2.19	0.89	9.0 (1.5497-52.2677)	0.014
Trauma cranico	2.81	1.20	16.66 (1.5659-177.5021)	0.02
Trasfusione FFP	2.03	0.88	7.66 (1.3626-43.1363)	0.02
ATTS	0.36	0.16	1.43 (1.0513-1.9670)	0.02
Temperatura (°C)	-0.49	0.22	0.60 (0.3894-0.9509)	0.01
Glicemia (mmol/L)	0.23	0.10	1.27 (1.0338-1.5628)	0.02
Lattati (mmol/L)	0.30	0.13	1.36 (1.0529-1.7572)	0.02
Base Excess (mmol/L)	-0.18	0.09	0.83 (0.6964-0.9959)	0.004
Leucociti //mm³)	0.00021	0.00008	0.99 (0.9996-1.0000)	0.02
Proteine Totali (g/dL)	-1.32	0.46	0.26 (0.1061-0.6632)	0.004
Regressione logistica multivariata				
Proteine Totali (g/dL)	-1.32	0.46	0.26 (0.1061-0.6632)	0.004

Tabella 3.4 Risultati della regressione logistica univariata e multivariata delle variabili associate con l'*exitus* (vivi/morti) dei 36 cani politraumatizzati. CI, intervallo di confidenza; RC, coefficiente di regressione; SE, errore standard; ATTS, *Animal Trauma Triage Score*; *Multi Organ Dysfunction Syndrome*; FFP, Plasma Fresco Congelato.

Di seguito si riporta la **Tabella 3.5** che illustra i risultati delle correlazioni significative ($P < 0,05$) tra la disfunzione emostatica e le diverse variabili prese in esame.

Disfunzione Emostatica		
Variabile	P	rho [95% CI]
Pressione sistolica (mmHg)	0,0027	-0,48 [-0,702 – -0,186]
Proteine Totali (g/dL)	0,0021	-0,49 [-0,708 – -0,199]
Trasfusione pRBC	0,044	0,33 [0,0096 – 0,599]
Trasfusione FFP	0,004	0,46 [0,159 – 0,687]
Lattati (mmol/L)	0,0001	0,6 [0,338 – 0,776]
Base Excess (mmol/L)	<0,0001	-0,65 [-0,809 – -0,415]
APPLE _{fast}	0,0004	0,55 [0,282 – 0,750]
APPLE _{full}	0,003	0,48 [0,179 – 0,698]

Tabella 3.5: Correlazioni significative tra la disfunzione emostatica e le diverse variabili prese in esame (rho: Spearman's coefficient of rank correlation).

Nella **Tabella 3.6** vengono riportati i risultati delle associazioni tra *score*, parametri clinici e clinico-patologici al momento dell'ammissione in Pronto Soccorso e la presenza di trauma cranico all'interno della popolazione oggetto di studio.

Variabile	Assenza di trauma cranico (n=31)	Presenza di trauma cranico (n=5)	R.I.	P value
APPLE_{fast} score	25 (11-33)	34 (21-45)	NA	0.03
ATTS	5 (1-9)	11 (3-13)	NA	0.03
MGCS	17 (14-18)	12 (5-18)	NA	0.01
<i>Emogas</i>				
pH	7.29 (7.07-7.4)	7.17 (6.58-7.26)	7.32-7.50	0.004
Base Excess (mmol/L)	-5.7 (-16.6- -0.5)	-11.1 (-31.4- -4.7)	-2 - +2	0.05
Lattati (mmol/L)	2.8 (0.7-11.8)	9.9 (0.7-19)	0.5-2	0.04
Glucosio (mmol/L)	16.7 (4.2-17.8)	14.7 (4.9-24.7)	4-6.8	0.04
<i>Profilo coagulativo</i>				
PT (sec)	7.7 (6.4-36)	11.3 (8.6-120)	5-7.5	0.01
aPTT (sec)	11.5 (7.6-24.4)	17.7 (10.9-120)	8-16.5	0.01
<i>Dati aggiuntivi</i>				
Temperatura (°C)	38 (32-39.9)	36.6 (32-37)	NA	0.02
Numero di disfunzioni d'organo	1 (0-4)	2 (1-3)	NA	0.03

Tabella 3.6 Variabili cliniche, clinico-patologiche significativamente associate alla presenza di trauma cranico. I valori di ogni parametro vengono riportati come mediana e i *range*. ATTS, *Animal Trauma Triage Score*; APPLE, *canine Acute Patient Physiologic and Laboratory Evaluation*; PT, tempo di protrombina; aPTT, tempo di tromboplastina parziale attivata; NA, non applicabile; R.I., intervallo di riferimento.

3.5 Discussione conclusioni

3.5.1 Discussione

Il presente lavoro è frutto di uno studio prospettico su 36 cani che hanno ricevuto una diagnosi di politrauma, afferiti presso il Pronto Soccorso dell'Ospedale Veterinario Universitario (OVU) del Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie (DIMEVET) di Bologna dal 1° Settembre 2015 al 31 Agosto 2018.

Il politrauma viene considerato una delle principali cause di morbidità e mortalità nel cane, legata a gravi ripercussioni sistemiche (Simeonova, 2013; Streeter et al., 2009) ed è stato osservato nel 35% dei pazienti afferiti in Pronto Soccorso per trauma, dato simile alla letteratura, in cui l'incidenza risulta tra il 36% (Kolata, 1980) e il 72.3% (Simpson et al., 2009) dei traumi.

La popolazione di cani inclusa nel presente studio è costituita prevalentemente da animali adulti, di taglia media e maschi interi. Questi dati sono in accordo con la letteratura, in cui i soggetti adulti e con prevalenza del sesso maschile, sono i principali soggetti ad essere coinvolti dall'evento traumatico (Simeonova, 2013; Fullington e Otto, 1997). La maggiore esposizione ad investimenti e scontri con altri cani può essere conseguente all'azione degli ormoni sessuali che predispongono i soggetti interi al vagabondaggio e all'interazione con altri animali.

L'addome è risultato il sito più frequentemente coinvolto in corso di trauma, prevalentemente in seguito a trauma contusivo, dato che si scontra con quanto viene riportato da Simpson et al. nel 2009, in cui il torace risulta la zona maggiormente interessata in corso di traumi contusivi. Il versamento addominale è stato evidenziato nell'84% dei traumi addominali, con diagnosi di emoaddome e uroperitoneo, rispettivamente nel 67% e nel 17% dei soggetti. Il riscontro di versamento permette di identificare il coinvolgimento addominale nell'evento traumatico; questo risultato trova riscontro nella letteratura veterinaria, in cui Boysen et al. nel 2004 propongono come *marker* di lesione intraddominale la presenza di versamento libero. L'uroaddome è stato diagnosticato nel 17% dei traumi addominali, conseguenti a traumi da caduta e da

investimento, e in accordo con la letteratura, l'evento traumatico contusivo risulta la principale causa della rottura del tratto urinario (Hoffberg et al., 2016). Anche il coinvolgimento scheletrico della regione pelvica e il trauma penetrante sono indicati tra le cause di uroperitoneo. Nel presente studio, il 75% dei cani con uroaddome non presentavano un coinvolgimento scheletrico pelvico. Dei pazienti traumatizzati con interessamento della regione pelvica, il 16% presentava uroaddome, risultato concorde con la letteratura (Gannon e Moses, 2002).

Il torace è il secondo sito più frequentemente coinvolto in seguito al trauma, interessando il 53% della popolazione oggetto di studio e con una mortalità del 26%. La contusione polmonare e lo pneumotorace sono le lesioni più riscontrate, coinvolgendo rispettivamente il 58% e il 53% dei cani con trauma toracico, risultato concorde con la letteratura (Cohn e DuBose, 2010; Lorkowski et al., 2014; Lisciandro et al., 2008).

L'apparato scheletrico è stato coinvolto nel 47% dei soggetti, con prevalente interessamento delle ossa lunghe e del bacino, rispettivamente nel 71% e 35% dei soggetti. Dei pazienti con fratture pelviche, il 67% presentava un concomitante coinvolgimento addominale, dato dal riscontro di versamento emorragico; questo dato è concorde con la letteratura, in cui si documenta una associazione tra il riscontro di fratture della regione del bacino e coinvolgimento addominale, ma l'incidenza di questo dato è superiore nel presente lavoro rispetto a quando riportato in letteratura, in cui l'emoaddome interessa l'11-44% dei cani con frattura pelvica (Hoffberg et al., 2016).

Concorde con quanto riportato in letteratura veterinaria (Hall et al., 2014), la causa principale nell'eziologia dell'evento traumatico è il trauma contusivo, interessando il 72% della popolazione oggetto di studio, con prevalente coinvolgimento della regione addominale e del distretto scheletrico.

L'investimento stradale è risultato essere la causa più frequente di trauma contusivo, coinvolgendo la quasi totalità dei pazienti, in accordo con quanto viene riportato in letteratura (Simpson et al., 2009). L'addome è risultata la sede prevalentemente coinvolta nel trauma da investimento, seguito dall'apparato scheletrico e torace, nonostante in letteratura veterinaria la sede principalmente coinvolta risulti il torace.

I pazienti vittime di un trauma da caduta hanno riportato lesioni addominali con conseguente uroaddome e in un soggetto interessamento scheletrico. Il trauma da caduta è scarsamente riportato in letteratura veterinaria nella specie canina. Lo studio di Gordon et al., 1993 documenta nel trauma da caduta il prevalente coinvolgimento della faccia, del torace e delle estremità, al contrario di quanto riportato nella popolazione oggetto di studio, ma l'esigua numerosità dei soggetti afferiti per trauma da caduta, rendono difficile il confronto con la letteratura.

In accordo con quanto riportato in letteratura (Risselada, 2017), il trauma da morso risulta la principale causa di trauma penetrante e nel presente studio il morso ha rappresentato l'unica causa.

Nei pazienti vittime di traumi da morso i distretti principalmente interessati sono stati quello cutaneo, con variabilità delle lesioni per estensione e profondità, e toracico, con maggiore incidenza di pneumotorace e contusioni polmonari. In accordo con quanto viene riportato in letteratura (Shamir et al., 2002) tutti i pazienti hanno mostrato lesioni cutanee, che spesso appaiono all'ispezione di lieve entità, a fronte di cospicui danni a carico dei tessuti sottostanti, a causa delle forze di taglio, tensione e compressione esercitate durante il morso (Holt e Griffin, 2000).

Al momento dell'ammissione in Pronto Soccorso la popolazione di cani traumatizzati presentava, dal punto di vista clinico, un sensorio depresso, una lieve ipotermia, tachicardia, tachipnea. Dal punto di vista clinico-patologico i soggetti presentavano una condizione di leucocitosi, acidosi metabolica iperlattatemica, lieve iperglicemia, aumento degli enzimi di danno epatico e muscolare, aumento del tempo di protrombina. Il tempo mediano intercorso tra l'evento traumatico e l'arrivo in Pronto Soccorso è stato di 1 ora. All'ammissione il valore mediano di *ATT score* è risultato di 5; il valore mediano di *Shock Index* nella popolazione di pazienti traumatizzati è risultato di 0,93 e valori mediani di *APPLE_{fast}* ed *APPLE_{full}* sono risultati rispettivamente di 25 e 34.

Nella popolazione canina presa in esame la **mortalità** è risultata del 28%, di cui l'80% è deceduto entro le prime 24 ore dall'ammissione in Pronto Soccorso. Questo riscontro è in forte accordo con la letteratura, che vede l'80% dei pazienti vittime di trauma andare incontro a morte precoce, in seguito a stati di ipossia, ipovolemia e trauma cranico grave

(Sauaia et al., 1995; De Knecht et al., 2008; Lenz et al., 2007). La mortalità nel trauma grave, in letteratura veterinaria, è variabile a seconda degli studi tra il 14% e il 40% (Simeonova, 2013; Abelson et al., 2013; Holowaychuk et al., 2014).

Nel presente studio sono stati valutati i parametri clinici e clinico-patologici risultati statisticamente significati in relazione all'*exitus* dei pazienti traumatizzati.

Il tempo intercorso tra l'evento traumatico e l'arrivo in Pronto Soccorso è risultato significativamente differente tra i pazienti deceduti e sopravvissuti del presente studio. L'89% dei pazienti è arrivato entro le 6 ore dal trauma e i cani afferiti in tempi più brevi sono andati più frequentemente incontro a decesso. Questo risultato può essere legato alla decisione del proprietario, che assistendo all'evento traumatico, riconosce la gravità e decide di portare l'animale rapidamente al Pronto Soccorso. Questo dato non è stato documentato precedentemente; lo studio di Shamir et al. del 2002 evidenzia una maggiore mortalità nei pazienti afferiti dopo 12 ore dal trauma da morso, mentre Ateca et al. nel 2014 non identifica alcuna associazione tra questa variabile e l'*exitus* di cani con trauma da morso.

Nel presente studio l'**ATTS** si è rivelato statisticamente significativo tra i pazienti deceduti e sopravvissuti, in accordo con la letteratura (Simeonova, 2013). L'*ATT score* è uno *score* specifico per i pazienti vittime di trauma e il più utilizzato nella pratica clinica (Rockar et al., 1994; Hall et al., 2014). Il valore mediano della popolazione risulta superiore a quello riportato in alcuni studi sul trauma contusivo (Gottlieb et al., 2017; Sigrist et al., 2004). Sulla base dei dati relativi alla nostra popolazione, valori di ATTS > 6 sono in grado di predire il decesso del paziente con una sensibilità 60% e una specificità 84,6%. Il *cutoff* individuato nel presente studio si discosta lievemente con quanto riportato in letteratura. In particolare, Hall et al. nel 2014 individuano un punteggio > 5 come predittivo di non sopravvivenza e Sigrist et al. nel 2004 evidenziano un alto rischio morte con un punteggio di ATTS > 7-8.

Gli altri *score* valutati nel corso del presente studio sono stati lo *Shock Index*, il *Canine APLE_{fast}* ed *APPLE_{full}*.

Il valore mediano di **Shock Index** dei pazienti traumatizzati risulta $> 0,9$, che, secondo quanto riportato in letteratura, è un indicatore precoce di uno stato di *shock*; nella popolazione oggetto di studio l'emoaddome e una condizione di ipotensione sono stati riscontrati rispettivamente nel 44% e nel 31% dei soggetti (Peterson et al., 2013; Cannon et al., 2009). La letteratura veterinaria e umana documentano la sua utilità nell'evidenziare una condizione di *shock* nel paziente critico, ma nel presente studio questo indice non ha mostrato una differenza significativa tra pazienti deceduti e sopravvissuti.

I **Canine APPLE_{fast}** ed **APPLE_{full}**, validati con l'intento di determinare l'*exitus* nel paziente critico, indipendentemente dalla patologia (Hayes et al., 2010), sono risultati significativamente correlati alla presenza della disfunzione emostatica e l'APPLE_{fast} alla presenza di trauma cranico, ma non sono risultati significativamente differenti tra pazienti deceduti e sopravvissuti.

Nella popolazione oggetto di studio la **temperatura** è risultata significativamente più bassa nei pazienti deceduti rispetto ai sopravvissuti, dato riportato anche nello studio di Simeonova del 2013. L'incidenza dell'ipotermia nei pazienti politraumatizzati è risultata del 42%, dato concorde con quanto riportato in letteratura umana, in cui si evidenzia tra il 10% e il 66% (Tsuei e Kearney, 2004). Il frequente riscontro di ipotermia nei pazienti traumatizzati è conseguente alla ridotta produzione di calore, che si verifica per un effetto protettivo durante lo *shock*, diminuendo l'attività metabolica e il consumo di ossigeno, ma anche in seguito all'esposizione dei tessuti danneggiati e alle temperature ambientali fredde (Tsuei e Kearney, 2004; Moffat, 2013). L'ipotermia ha importanti ripercussioni sistemiche, impattando sul metabolismo cellulare, sulla curva di dissociazione dell'emoglobina e sul sistema emostatico (Moffat, 2013).

Nel presente studio viene documentato al momento dell'ammissione un più grave stato di **acidosi metabolica** nei pazienti deceduti. Sono stati considerati come marker di acidosi il pH, il Base Excess e i Lattati, i quali si sono mostrati significativamente più bassi (pH e Base Excess) e più alti (Lattati) nei pazienti deceduti. L'acidosi metabolica si riscontra frequentemente in corso di trauma e richiede un rapido trattamento per le importanti ripercussioni sul sistema cardiovascolare, sulla perfusione degli organi, sul

metabolismo cellulare e sugli scambi ionici. Il **Base Excess** è stato individuato come un potenziale *marker* di acidosi, ipossia tissutale e gravità delle lesioni nel paziente traumatizzato ed associato ad un *exitus* peggiore e ad una maggiore probabilità di sanguinamenti e necessità di trattamenti trasfusionali (Stillion e Fletcher, 2012; Geeraedts et al., 2009). Anche i **lattati plasmatici**, in accordo con la letteratura, sono indicatori di una alterata perfusione tissutale e nel presente studio sono risultati significativamente più elevati nei pazienti deceduti. La letteratura documenta come alti valori di lattati all'ammissione e durante il ricovero nel paziente traumatizzato siano predittivi per lo sviluppo di MODS e siano correlati con una maggiore morbidità e mortalità (Moore et al., 1992; Manikis et al., 1995).

L'ipotermia e l'acidosi metabolica sono due fattori che interferiscono sul sistema emostatico, determinando una diminuzione dell'attività dei fattori della coagulazione ed interferendo sulla funzione piastrinica (Maegle et al., 2014). I riscontri laboratoristici che rispecchiano l'alterazione del sistema emostatico si evidenziano spesso in tempi molto brevi dall'evento traumatico (25 minuti) e in pazienti con punteggi di gravità del danno elevati. Nel presente studio si è evidenziata una differenza significativa tra il **tempo di tromboplastina parziale attivata** (aPTT) dei sopravvissuti e dei deceduti, dato riscontrato anche da Holowaychuk et al. nel 2014. Nella popolazione oggetto di studio, un valore $> 13,1$ è in grado di predire l'*exitus* con una sensibilità di 80% e una specificità di 84,6%.

La letteratura riporta come l'ipotermia, l'acidosi metabolica e la presenza di coagulopatia creino un circolo vizioso, denominato "Triade della Morte", che impatta in maniera significativa sulla prognosi del paziente traumatizzato (Floccard et al., 2012). Anche nel presente studio la concomitante presenza delle tre componenti è correlata significativamente ad una più alta probabilità di decesso.

Valutando la popolazione in relazione alla mortalità, emerge come il valore di **glicemia** sia significativamente più elevato nei pazienti deceduti. Lo stimolo neuro-ormonale conseguente al trauma determina una complessa catena di eventi che conduce ad un innalzamento della concentrazione ematica di glucosio (Kerby et al., 2012; Giannoudis e Harwood, 2016). Tale riscontro viene confermato dalla letteratura, in cui la glicemia

viene considerata un forte predittore di mortalità e morbidità in pazienti vittime di trauma che hanno richiesto un trattamento chirurgico, predispone ad infezioni post-operatorie polmonari, genito-urinari e intraddominali e si associa ad una maggiore durata della degenza nel reparto di Terapia Intensiva (Koyfman et al., 2018; Bochicchio et al., 2005).

Nel presente studio il valore delle **transaminasi** è risultato significativamente più elevato nei pazienti non sopravvissuti. Rispecchiando l'entità del danno epatico e muscolare, AST e ALT sono enzimi che vengono monitorati serialmente nel paziente traumatizzato. Studi in umana riportano come il fegato sia un organo frequentemente colpito e che il suo coinvolgimento sia associato ad una maggiore mortalità. Le transaminasi sono considerati *marker* precoci di danno epatico anche in assenza di evidenze cliniche di rotture del fegato o presenza di versamento (Bilgic et al., 2014; Hodgsons et al., 2000). Il risultato emerso nel presente studio può essere legato alla elevata frequenza del coinvolgimento addominale, muscolare e scheletrico nella nostra popolazione, mostrando valori più elevati di transaminasi nei pazienti con lesioni estese e gravemente compromessi.

Nel presente studio i **leucociti e i granulociti neutrofili** sono risultati significativamente differenti tra i pazienti deceduti e sopravvissuti. Il ruolo dei leucociti nella risposta infiammatoria stimolata dall'evento traumatico è un attuale oggetto di studio in medicina umana, in quanto la loro attivazione, i cambiamenti indotti dallo stimolo infiammatorio e il loro sequestro inappropriato negli organi sono tra i fattori chiave per lo sviluppo di MODS precoce (Giannoudis, 2003). La leucocitosi evidenziata nei pazienti inclusi può essere la conseguenza dei cambiamenti emodinamici stimolati dalla risposta neuro-endocrina in seguito al trauma. Inoltre, si è evidenziata una significativa differenza nella conta leucocitaria e dei granulociti neutrofili tra i pazienti sopravvissuti e deceduti. Analizzando il risultato si evidenzia che la mediana dei leucociti e dei granulociti nei pazienti sopravvissuti è superiore ai *range* di riferimento, al contrario dei pazienti deceduti che presentano una conta entro l'intervallo di riferimento. Questo dato potrebbe essere spiegato dal fatto che lo stimolo chemiotattico porti ad una precoce marginazione e migrazione dei granulociti neutrofili dal comparto vascolare,

rispecchiando una risposta infiammatoria più imponente nei non sopravvissuti. L'ampio *range* dei leucociti all'interno dei pazienti sopravvissuti rende questo risultato di difficile interpretazione e richiederebbe ulteriori approfondimenti in lavori futuri, per valutare l'impatto dei leucociti, ed in particolare dei granulociti neutrofili, all'interno della risposta immunitaria post-traumatica, frequentemente implicata nello sviluppo di complicazioni come ARDS, MODS e infezioni.

Il valore delle **albumine e delle proteine totali** è risultato significativamente più basso nei soggetti deceduti. In particolare, l'ipoprotidemia è stata correlata in maniera significativa alla presenza di disfunzione emostatica e ad una più lungo periodo di degenza in Terapia Intensiva. L'ipoalbuminemia è un riscontro frequente nel paziente critico e si associa a complicazioni, quali MODS, edema polmonare, ritardo nella cicatrizzazione e alterazioni emostatiche (Mazzaferro et al., 2002). L'albumina è stata inclusa tra le variabili connesse con la gravità ed inserita nello *score* APPLE_{fast} ed APPLE_{full}, confermando la sua associazione con l'*exitus* nel paziente critico (Hayes et al., 2010). Nella popolazione oggetto di studio si ipotizza che la causa dell'ipoprotidemia e dell'ipoalbuminemia possa essere conseguente all'esposizione dei tessuti danneggiati, alla perdita ematica interna, alla SIRS ed al *leakage* conseguente all'alterata permeabilità vascolare. Inoltre, il valore di proteine totali è risultato l'unico parametro clinico-patologico indipendentemente associato ad un maggior rischio di morte nella regressione logistica multivariata.

Nel presente studio si è evidenziata una maggiore sopravvivenza nei pazienti che hanno effettuato un **trattamento chirurgico**. La chirurgia è considerata una parte integrante dei trattamenti di stabilizzazione del paziente traumatizzato, soprattutto quando effettuato nelle prime ore (Giannoudis e Harwood, 2016). Nella nostra popolazione i trattamenti chirurgici precoci riguardavano interventi sui tessuti molli, prevalentemente della regione addominale, del torace e della cute con ferite lacere estese. Il risultato ottenuto nel presente studio potrebbe essere conseguente alle gravi condizioni cliniche dei soggetti deceduti e alla mancata risposta ai primi trattamenti effettuati per il raggiungimento di una adeguata stabilizzazione per affrontare l'anestesia e il trattamento chirurgico.

Dal presente studio emerge come il **trattamento di rianimazione fluida** sia significativamente differente tra i pazienti deceduti e sopravvissuti. La fluidoterapia di rianimazione rappresenta un punto chiave nella stabilizzazione del paziente traumatizzato, come riportato nei manuali di *Advanced Trauma Life Support*. Il 90% dei soggetti deceduti ha ricevuto una fluidoterapia rianimatoria, indicando una condizione emodinamica instabile. Questo riscontro è in accordo con la letteratura, che documenta come i pazienti traumatizzati meno compromessi, con punteggi di ATTS inferiori, abbiano minore necessità di supporto con fluidoterapia di rianimazione e con minori volumi somministrati rispetto ai pazienti gravemente compromessi (Driessen e Brainard, 2006).

Il **trattamento trasfusionale** nella popolazione oggetto di studio è stato effettuato nel 28% dei pazienti con una mortalità del 50%. Nessun paziente ha ricevuto emocomponenti come fluidoterapia di rianimazione, contrariamente a quanto descritto nello studio di Lynch et al. del 2015, in cui il 40% dei trattamenti trasfusionali è stato utilizzato per una stabilizzazione emodinamica. Nel presente studio il 63% dei pazienti trasfusi con plasma fresco congelato è andato incontro a decesso. Questo risultato può essere legato alla maggiore criticità dei pazienti trasfusi e anche alla maggiore predisposizione allo sviluppo di complicazioni, come infezioni, MODS e ARDS, in seguito a somministrazioni di emocomponenti.

All'interno della popolazione considerata il **trauma cranico** è stato evidenziato nel 15% dei pazienti con traumi da investimento, riportando una mortalità dell'80%. Questo dato si scontra con la letteratura veterinaria presente che riporta un'incidenza del 25% ed una mortalità del 18-24% (Sharma e Holowaychuk, 2015). Nel presente studio viene confermata l'utilità prognostica di alcuni *scoring system* per la valutazione dei pazienti con trauma cranico. Il MGCS è risultato essere significativamente associato alla presenza di trauma cranico. In letteratura è documentato l'utilizzo del MGCS come *score* specifico per la valutazione della disfunzione neurologica nei pazienti veterinari vittime di trauma cranico, fornendo un'indicazione della gravità e della progressione della lesione encefalica traumatica e della risposta ai trattamenti terapeutici (Sharma e Holowaychuk, 2015). Nel presente studio il trauma cranico è risultato associato significativamente all'ATT *score*: un valore > 8 in presenza di trauma cranico è in grado

di predire la mortalità con una sensibilità del 75% ed una specificità del 100% (AUC = 0,93), risultato riportato anche nello studio di Sharma e Holowaychuk del 2015. Rispetto al singolo utilizzo, l'uso combinato di ATT *score* e MGCS può acquisire un forte valore prognostico per cani con trauma cranico, fornendo un valido supporto al clinico per le scelte terapeutiche e per valutarne l'efficacia. (Sharma e Holowaychuk, 2015). Inoltre, nel presente studio il trauma cranico è risultato associato anche ad un punteggio più alto all'APPLE_{fast} *score*, rimarcando come una maggiore gravità delle lesioni, associata alla presenza di trauma cranico, contribuiscano in maniera importante sull'*exitus* dei pazienti. Un ulteriore risultato è l'associazione tra la presenza di trauma cranico e l'aumento dei tempi di PT e aPTT. In letteratura non è ancora stata chiarita la fisiopatologia della coagulopatia in corso di trauma cranico singolo, ma quello che emerge negli studi di medicina umana è che i pazienti con presenza di coagulopatia in corso di trauma cranico abbiano un rischio di morte 10 volte superiore ai pazienti con trauma cranico senza alterazioni emostatiche (Maegle et al., 2014). In letteratura veterinaria Riese et al. documentano una significativa correlazione tra l'aumento dei tempi della coagulazione e un basso punteggio di MGCS in cani con trauma cranico (Riese et al., 2016).

Nel presente studio il trauma cranico è stato associato ad un più grave quadro di acidosi metabolica, caratterizzato da una riduzione di pH e Base Excess ed un aumento dei Lattati. Tale riscontro si mostra in accordo con quanto riportato in letteratura, in cui si documenta come uno stato ipossico e di ipoperfusione cerebrale promuovano la produzione di radicali liberi, edema e acidosi, concorrendo ad aumentare il rischio di mortalità in questi soggetti (Sharma e Holowaychuk, 2015; Cureton et al., 2010). In particolare, i lattati si sono rivelati marker indipendenti con alto valore prognostico nel trauma cranico, mostrando valori più elevati nei pazienti con trauma cranico grave rispetto ai pazienti con trauma cranico moderato. Sorprendentemente è emerso che i pazienti con valori di lattati > 5 mmol/L avevano un minor rischio di morte, considerando questo dato come una risposta metabolica adattativa più efficiente dei neuroni in condizioni ambientali ischemiche o ipossiche (Cureton et al., 2010). In accordo con quanto riportato in letteratura (Murray et al., 2007; Syring et al., 2001), i pazienti con trauma cranico del presente studio hanno mostrato valori di glicemia più

elevati. L'iperglicemia è conseguente alla risposta simpatico-adrenergica ed in corso di trauma cranico può concorrere al peggioramento del danno secondario. In letteratura viene, inoltre, documentato come il grado di iperglicemia sia associata ad una maggiore gravità del trauma cranico (Syring et al., 2001).

In conclusione, la presenza di trauma cranico risulta associata ad una più alta mortalità e ad un più alto numero di disfunzioni nella nostra popolazione, da riconsiderare all'interno di una casistica più ampia. In medicina umana, il trauma cranico è implicato nel 40-60% delle morti connesse al trauma, contribuendo a complicare in maniera significativa il quadro clinico del paziente politraumatizzato (Hall et al., 2014).

Al momento dell'ammissione in pronto soccorso il 39% della popolazione presentava una **MODS** e la mortalità registrata in presenza di tale sindrome è stata del 43%. La disfunzione maggiormente rappresentata nel presente studio è stata quella emostatica, seguita da quella renale e respiratoria. In letteratura veterinaria i dati relativi alla MODS nel paziente traumatizzato sono ad oggi esigui: Simpson et al., 2009 ed Ateca et al., 2014 riportano rispettivamente un'incidenza dell' 4,3% e 27,7% ed una mortalità del 100% e 38,4%. In umana, l'incidenza della MODS post-traumatica è documentata nel 19% con una mortalità registrata del 37% (Sauaia et al., 1998). Nell'uomo l'incidenza del danno multiorganico nel trauma si è ridotta negli ultimi anni, grazie agli interventi pre-ospedalieri e ai trattamenti di emergenza effettuati all'ammissione che hanno permesso di migliorare l'*exitus* dei pazienti, riducendo lo sviluppo e la progressione delle disfunzioni riscontrate all'ammissione (Sauaia et al., 2017). In campo veterinario la stabilizzazione pre-ospedaliera è limitata e questo verosimilmente incide sulla sopravvivenza dei pazienti più gravi e critici. Nel presente studio il **numero di disfunzioni** è stato associato ad una maggior rischio di morte, risultato atteso, conseguente alla maggiore criticità ed estensione del danno dei pazienti deceduti.

Tra le disfunzioni indagate, quella **emostatica** è stata documentata nel 44% della popolazione al momento dell'ammissione ed è la più rappresentata nei non sopravvissuti. La presenza di questa disfunzione è significativamente associata ad un maggiore rischio di mortalità nella popolazione oggetto di studio, in accordo con la letteratura (Ateca et al., 2014; Holowaychuk et al., 2014). La letteratura umana riporta

come un paziente gravemente traumatizzato su quattro presenti al momento dell'arrivo un quadro di instabilità emodinamica e una alterazione emostatica e che il riscontro di coagulopatia sia associato ad una maggiore mortalità, una maggiore necessità di trattamenti trasfusionali, maggiore sviluppo di danno d'organo e tempi di degenza più lunghi (Maegele et al., 2014). In veterinaria, il riscontro della coagulopatia acuta traumatica è variabile con un'incidenza dallo 0% al 15% in base ai criteri definiti dagli studi (Lynch et al., 2015, Gottlieb et al, 2017; Holowaychuk et al., 2014; Abelson et al., 2014). Nel presente studio, concorde con lo studio di Holowaychuk et al. del 2014, la disfunzione emostatica all'ammissione è risultata statisticamente correlata a valori di $Apple_{fast}$ e $Apple_{full}$ più elevati, che evidenzia una maggiore criticità di questi pazienti. Inoltre, in accordo con la letteratura, la disfunzione emostatica è risultata correlata a valori più bassi di Base Excess e più alti di lattati (Holowaychuk et al., 2014). L'acidosi metabolica rispecchia uno stato di ipoperfusione conseguente al trauma, contribuendo in maniera significativa al deterioramento dell'assetto emostatico, riducendo l'interazione tra i fattori della coagulazione e la superficie delle piastrine attivate, con conseguente prolungamento dei tempi di PT e aPTT. In questo studio è stata evidenziata una significativa correlazione tra l'utilizzo di emocomponenti e la disfunzione emostatica. La somministrazione di plasma fresco congelato nella nostra popolazione aveva lo scopo di ripristinare la quota di fattori della coagulazione persa o consumata in seguito al trauma, con l'obiettivo di ottimizzare la capacità emostatica del paziente. In letteratura sono documentati i potenziali effetti benefici del plasma sullo stato infiammatorio e l'alterata permeabilità dell'endotelio grazie al ripristino dell'integrità del glicocalice (Maegele et al., 2014).

In conclusione, l'emostatica è stata la disfunzione più rappresentata nella popolazione di cani politraumatizzati, maggiormente riscontrata nei pazienti gravemente compromessi e l'unica associata ad un maggiore rischio di morte. La disfunzione emostatica richiede ulteriori approfondimenti in studi futuri per capire la sua reale incidenza e identificare in maniera più completa la dinamica emostatica nel paziente traumatizzato per indirizzare il clinico verso un approccio terapeutico mirato e monitorare la risposta ai trattamenti.

Nella popolazione oggetto di studio la **disfunzione renale** è stata evidenziata nel 39%, in accordo la letteratura umana, in cui si documenta un'incidenza tra il 18% e 50% dei pazienti, con mortalità però inferiori rispetto al presente studio, che variano dal 22% al 28% (Harrois et al., 2017; Gomes et al., 2010; Bihorac et al., 2010). Nel presente studio la presenza di disfunzione renale non è stata significativamente associata ad una prognosi più sfavorevole, contrariamente a quanto riportato in medicina umana, in cui si associa ad una prognosi infausta e ad una più lunga degenza ospedaliera.

La **disfunzione respiratoria** è stata documentata nel 31% dei pazienti inclusi, con una mortalità del 18% e non è stata significativamente associata all'*exitus* dei pazienti traumatizzati del presente studio, come nello studio di Ateca et al. del 2014, dove è stata la disfunzione più rappresentata. L'incidenza di tale complicazione e la mortalità connessa, non è ben documentata nella letteratura veterinaria, ma quella evidenziata nel presente studio è concorde con quanto riportato in letteratura umana, in cui si riscontra nel 30-35% dei pazienti traumatizzati e viene associata alla presenza di traumi toracici contusivi gravi, ipotensione all'arrivo e età avanzata (Watkins et al., 2012; Howard et al., 2015).

La **disfunzione epatica** e la **disfunzione cardiaca** nel presente studio sono poco rappresentate e non sono risultate associate alla mortalità. Il risultato ottenuto è difficilmente confrontabile con lo studio di Ateca et al. del 2014, in cui la disfunzione cardiovascolare è risultata prognostica nella popolazione di cani con trauma da morso, ma i criteri di disfunzione sono differenti rispetto al presente studio. Per una migliore descrizione dell'impatto della disfunzione cardiovascolare ed epatica sull'*exitus* nel cane politraumatizzato si rende necessaria una casistica più ampia.

3.5.2 Limiti dello studio

Il presente studio presenta dei limiti che devono essere considerati nell'interpretazione dei risultati riscontrati. La ridotta numerosità campionaria potrebbe aver influenzato l'analisi statistica delle variabili rapportate all'*exitus* del paziente.

La mancanza di un metodo di valutazione oggettivo della presenza di disfunzione respiratoria è da considerarsi un altro limite dello studio. Infatti, non è stato possibile a causa della frequente presentazione critica dei pazienti, eseguire un esame emogasanalitico arterioso, per classificare il grado di disfunzione respiratoria. Nonostante i criteri utilizzati nel presente studio siano molto sensibili, potrebbero aver sovrastimato la presenza di disfunzione respiratoria.

Anche il metodo di valutazione della disfunzione emostatica è da considerarsi un limite. La discriminazione tra pazienti con e senza tale disfunzione è stata effettuata mediante analisi dei tempi della coagulazione e della stima piastrinica. I parametri utilizzati nel presente studio sono validi indicatori di uno stato di ipocoagulabilità, ma non permettono una visione completa della dinamica di tutto il processo coagulativo.

I risultati evidenziati sono da considerarsi un'analisi preliminare e pongono le basi per uno studio prospettico più ampio e con maggiore casistica di cani politraumatizzati, secondo i criteri considerati. A fronte dei limiti riscontrati nel presente studio, si sottolinea la necessità di un metodo oggettivo di definizione della disfunzione respiratoria mediante, ove possibile, emogasanalisi su sangue arterioso. Si suggerisce inoltre l'utilizzo di metodiche specifiche per la valutazione della funzione emostatica, mediante test viscoelastici.

3.5.3 Conclusioni

In conclusione, il presente lavoro pone le basi per consentire l'osservazione della disfunzione multi-organica in una popolazione canina più ampia e con l'obiettivo di implementare i mezzi utilizzati per definire criteri più specifici di disfunzione organica, i quali sono promettenti, ma andrebbero migliorati in alcune condizioni specifiche, in particolare per quanto riguarda la disfunzione emostatica e respiratoria.

Lo studio contribuisce a documentare la manifestazione tipica del trauma nella popolazione canina, identifica potenziali e precoci *marker* prognostici di gravità, valutabili al momento dell'ammissione in Pronto Soccorso, e discute il ruolo

prognostico degli *score* validati nella specie canina e la loro capacità di individuare la gravità clinica del paziente.

La presenza di ipotermia, acidosi metabolica, disfunzione emostatica, trauma cranico, ipoproteidemia e MODS risultano essere riscontri frequenti al momento dell'ammissione del paziente politraumatizzato e sono significativamente associati ad un elevato rischio di mortalità. Inoltre, una condizione di ipoproteidemia è emersa come significativamente correlata ad una più lunga degenza nel reparto di Terapia Intensiva.

In definitiva dal presente studio osservazionale emerge il ruolo fondamentale di alcuni parametri clinici, clinico-patologici e della MODS nel predire l'*exitus* in corso di politrauma nella specie canina.

Bibliografia

- Abelson, A. L., O'toole, T. E., Johnston, A., Respass, M. & de Laforcade, A. M. (2013). Hypoperfusion and acute traumatic coagulopathy in severely traumatized canine patients. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 23(4), 395-401.
- Adamantos, S., & Garosi, L. (2011). Head trauma in the cat: 1. Assessment and management of craniofacial injury. *Journal of feline medicine and surgery*, 13(11), 806-814.
- Antonelli, M., Moreno, R., Vincent, J. L., Sprung, C. L., Mendoca, A., Passariello, M., Riccioni, L., Osborn, J., & SOFA Group. (1999). Application of SOFA score to trauma patients. *Intensive care medicine*, 25(4), 389-394.
- Assimakopoulos, S. F., Triantos, C., Thomopoulos, K., Fligou, F., Maroulis, I., Marangos, M., & Gogos, C. A. (2018). Gut-origin sepsis in the critically ill patient: pathophysiology and treatment. *Infection*, 1-10.
- Ateca, L. B., Drobatz, K.J. & King, L.G. (2014). Organ Dysfunction and Mortality Risk Factors in Severe Canine Bite Wound Trauma: *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio, Tex.: 2001)* 24 (6): 705–14.
- Baker, C. C., Oppenheimer, L., Stephens, B., Lewis, F. R., & Trunkey, D. D. (1980). Epidemiology of trauma deaths. *The American Journal of Surgery*, 140(1), 144-150.
- Balakrishnan, A., Drobatz, K. J., & Silverstein, D. C. (2017). Retrospective evaluation of the prevalence, risk factors, management, outcome, and necropsy findings of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in dogs and cats: 29 cases (2011–2013). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 27(6), 662-673.
- Baue, A. E. (1975). Multiple, progressive, or sequential systems failure: a syndrome of the 1970s. *Archives of Surgery*, 110(7), 779-781.

- Benschop, R. J., Rodriguez-Feuerhahn, M., & Schedlowski, M. (1996). Catecholamine-induced leukocytosis: early observations, current research, and future directions. *Brain, behavior, and immunity*, 10(2), 77-91.
- Bihorac, A., Delano, M. J., Schold, J. D., Lopez, M. C., Nathens, A. B., Maier, R. V., Layon, A. J., Baker, H. V. & Moldawer, L. L. (2010). Incidence, clinical predictors, genomics, and outcome of acute kidney injury among trauma patients. *Annals of surgery*, 252(1), 158.
- Bilgic, I., Gelecek, S., Akgun, A. E. & Ozmen, M. M. (2014). Predictive value of liver transaminases levels in abdominal trauma. *The American journal of emergency medicine*, 32(7), 705-708.
- Bochicchio, G. V., Laura, S., Manjari, J., Kelly, B., & Scalea, T. M. (2005). Admission preoperative glucose is predictive of morbidity and mortality in trauma patients who require immediate operative intervention. *The American Surgeon*, 71(2), 171-174.
- Bochicchio, G. V., Sung, J., Joshi, M., Bochicchio, K., Johnson, S. B., Meyer, W. & Scalea, T. M. (2005). Persistent hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 58(5), 921-924.
- Bone, R. C. (1996). Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Annals of Internal Medicine*, 125(8), 680-687.
- Boysen, S. R., Rozanski, E. A., Tidwell, A. S., Holm, J. L., Shaw, S. P. & Rush, J. E. (2004). Evaluation of a focused assessment with sonography for trauma protocol to detect free abdominal fluid in dogs involved in motor vehicle accidents. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 225(8), 1198-1204.

- Brady, C. A., & Otto, C. M. (2001). Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and multiple organ dysfunction. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 31(6), 1147-1162.
- Brohi, K., Cohen, M. J., & Davenport, R. A. (2007). Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect. *Current opinion in critical care*, 13(6), 680-685.
- Brohi, K., Singh, J., Heron, M., & Coats, T. (2003). Acute traumatic coagulopathy. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 54(6), 1127-1130.
- Butcher, N., & Balogh, Z. J. (2009). The definition of polytrauma: the need for international consensus. *Injury*, 40, S12-S22.
- Butt, I., & Shrestha, B. M. (2008). Two-hit hypothesis and multiple organ dysfunction syndrome. *JNMA; journal of the Nepal Medical Association*, 47(170), 82-85.
- Cabon, Q., Deroy, C., Ferrand, F. X., Pillard, P., Cachon, T., Fau, D., Goy-Thollot, Viguier, E., & Carozzo, C. (2015). Thoracic bite trauma in dogs and cats: a retrospective study of 65 cases. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, 28(06), 448-454.
- Cannon, C. M., Braxton, C. C., Kling-Smith, M., Mahnken, J. D., Carlton, E. & Moncure, M. (2009). Utility of the shock index in predicting mortality in traumatically injured patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 67(6), 1426-1430.
- Cantle, P. M., & Cotton, B. A. (2017). Prediction of massive transfusion in trauma. *Critical care clinics*, 33(1), 71-84.
- Cerón, J. J., Eckersall, P. D., & Martínez-Subiela, S. (2005). Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Veterinary Clinical Pathology*, 34(2), 85-99.
- Ciesla, D. J., Moore, E. E., Johnson, J. L., Sauaia, A., Cothren, C. C., Moore, J. B., & Burch, J. M. (2004). Multiple organ dysfunction during resuscitation is not postinjury multiple organ failure. *Archives of Surgery*, 139(6), 590-595.

- Cohen, M. J., & Christie, S. A. (2017). Coagulopathy of trauma. *Critical care clinics*, 33(1), 101-118.
- Cohn, S. M. & DuBose, J. J. (2010). Pulmonary contusion: an update on recent advances in clinical management. *World Journal of Surgery*, 34(8), 1959-1970.
- Corr, S. (2012). Complex and open fractures: A straight forward approach to management in the cat. *Journal of feline medicine and surgery*, 14(1), 55-64.
- Cowgill, L. D. (2010). Staging patients with acute kidney injury: a new paradigm. *Proceedings of the American College of Internal Medicine*.
- Cureton, E. L., Kwan, R. O., Dozier, K. C., Sadjadi, J., Pal, J. D. & Victorino, G. P. (2010). A different view of lactate in trauma patients: protecting the injured brain. *Journal of Surgical Research*, 159(1), 468-473.
- Darlington, D. N., Kheirabadi, B. S., Delgado, A. V., Scherer, M. R., Martini, W. Z., & Dubick, M. A. (2011). Coagulation changes to systemic acidosis and bicarbonate correction in swine. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 71(5), 1271-1277.
- De Knecht, C., Meylaerts, S. A. G., & Leenen, L. P. H. (2008). Applicability of the trimodal distribution of trauma deaths in a Level I trauma centre in the Netherlands with a population of mainly blunt trauma. *Injury*, 39(9), 993-1000.
- DeLong Jr, W. G., & Born, C. T. (2004). Cytokines in patients with polytrauma. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®, 422, 57-65.
- Demetriades, D., Kimbrell, B., Salim, A., Velmahos, G., Rhee, P., Preston, C., Gruzinski, G. & Chan, L. (2005). Trauma deaths in a mature urban trauma system: is “trimodal” distribution a valid concept?. *Journal of the American College of Surgeons*, 201(3), 343-348.
- Devey, J. J. (2013). Surgical considerations in the emergent small animal patient. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 43(4), 899-914.

- Dewar, D. C., Mackay, P., & Balogh, Z. (2009). Epidemiology of post-injury multiple organ failure in an Australian trauma system. *ANZ journal of surgery*, 79(6), 431-436.
- Dewar, D., Moore, F. A., Moore, E. E., & Balogh, Z. (2009). Postinjury multiple organ failure. *Injury*, 40(9), 912-918.
- Dharap, S. B., & Ekhande, S. V. (2017). An observational study of incidence, risk factors & outcome of systemic inflammatory response & organ dysfunction following major trauma. *The Indian Journal of Medical Research*, 146(3), 346.
- Driessen, B. & Brainard, B. (2006). Fluid therapy for the traumatized patient. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 16 (4): 276–299
- Drobatz, K. J., Beal, M. W., & Syring, R. S. (Eds.). (2011). *Manual of trauma management in the dog and cat*. John Wiley & Sons.
- Dunne, J. R., Malone, D. L., Tracy, J. K., & Napolitano, L. M. (2004). Allogenic blood transfusion in the first 24 hours after trauma is associated with increased systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and death. *Surgical Infections*, 5(4), 395-404.
- Durham, R. M., Moran, J. J., Mazuski, J. E., Shapiro, M. J., Baue, A. E., & Flint, L. M. (2003). Multiple organ failure in trauma patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 55(4), 608-616.
- Engels, P. T., Rezende-Neto, J. B., Al Mahroos, M., Scarpelini, S., Rizoli, S. B., & Tien, H. C. (2011). The natural history of trauma-related coagulopathy: implications for treatment. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 71(5), S448-S455.
- Engström, M., Schött, U., Romner, B., & Reinstrup, P. (2006). Acidosis impairs the coagulation: a thromboelastographic study. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 61(3), 624-628.
- Fleming, J. M., Creevy, K. E., & Promislow, D. E. L. (2011). Mortality in North American dogs from 1984 to 2004: an investigation into age-, size-, and breed-

- related causes of death. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(2), 187-198.
- Floccard, B., Rugeri, L., Faure, A., Saint Denis, M., Boyle, E. M., Peguet, O., Levrat, A., Guillaume, C., Marcotte, G., Vulliez, A. & Hautin, E. (2012). Early coagulopathy in trauma patients: an on-scene and hospital admission study. *Injury*, 43(1), 26-32.
- Foex, B. A. (1999). Systemic responses to trauma. *British medical bulletin*, 55(4), 726-743.
- Frith, D., & Brohi, K. (2010). The acute coagulopathy of trauma shock: clinical relevance. *the surgeon*, 8(3), 159-163.
- Fullington, R. J. & Otto, C. M. (1997). Characteristics and Management of Gunshot Wounds in Dogs and Cats: 84 Cases (1986-1995): *Journal of the American Veterinary Medical Association* 210 (5): 658–62.
- Gannon, K. M. & Moses, L. (2002). Uroabdomen in dogs and cats. *Compendium*, 24, 604-12.
- Ganter, M. T., & Pittet, J. F. (2010). New insights into acute coagulopathy in trauma patients. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*, 24(1), 15-25.
- Gebhard, F. & Huber-Lang, M. (2008). Polytrauma—pathophysiology and management principles. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 393(6), 825.
- Geeraedts Jr, L. M. G., Kaasjager, H. A. H., Van Vugt, A. B. & Frölke, J. P. M. (2009). Exsanguination in trauma: A review of diagnostics and treatment options. *Injury*, 40(1), 11-20.
- Gerecht, R. (2014) Healthcare, M. I. Trauma's Lethal Triad of Hypothermia, Acidosis & Coagulopathy Create a Deadly Cycle for Trauma Patients.
- Giannoudis, M. & Harwood, P. (2016). Damage control resuscitation: lessons learned. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 42(3), 273-282.

- Giannoudis, P. V. (2003). Current concepts of the inflammatory response after major trauma: an update. *Injury*, 34(6), 397-404.
- Giunti, M., Troia, R., Bergamini, P. F., & Dondi, F. (2015). Prospective evaluation of the acute patient physiologic and laboratory evaluation score and an extended clinicopathological profile in dogs with systemic inflammatory response syndrome. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 25(2), 226-233.
- Gomes, E., Antunes, R., Dias, C., Araújo, R. & Costa-Pereira, A. (2010). Acute kidney injury in severe trauma assessed by RIFLE criteria: a common feature without implications on mortality? *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*, 18(1), 1.
- Gonzalez, E., Moore, E. E., & Moore, H. B. (2017). Management of trauma-induced coagulopathy with thrombelastography. *Critical care clinics*, 33(1), 119-134.
- Gordon, L. E., Thacher, C., & Kapatkin, A. (1993). High-rise syndrome in dogs: 81 cases (1985-1991). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 202(1), 118-122.
- Gottlieb, D. L., Prittie, J., Buriko, Y., & Lamb, K. E. (2017). Evaluation of acute traumatic coagulopathy in dogs and cats following blunt force trauma. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 27(1), 35-43.
- Hall, K. E., Holowaychuk, M. K., Sharp, C. R., & Reineke, E. (2014). Multicenter prospective evaluation of dogs with trauma. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 244(3), 300-308.
- Hall, K. E., Sharp, C. R., Reineke, E., Cooper, E., Koenigshof, A., & Drobatz, K. (2013). A multi-center prospective cohort study of feline patients sustaining trauma: interim analysis. *Journal Veterinary Emergency and Critical Care*, 23(s1), S7.
- Harison, E., Langston, C., Palma, D., & Lamb, K. (2012). Acute azotemia as a predictor of mortality in dogs and cats. *Journal of veterinary internal medicine*, 26(5), 1093-1098.

- Harmsen, A. M. K., Giannakopoulos, G. F., Moerbeek, P. R., Jansma, E. P., Bonjer, H. J., & Bloemers, F. W. (2015). The influence of prehospital time on trauma patients outcome: a systematic review. *Injury*, 46(4), 602-609.
- Harrois, A., Libert, N. & Duranteau, J. (2017). Acute kidney injury in trauma patients. *Current opinion in critical care*, 23(6), 447-456.
- Hayes, G., Mathews, K., Doig, G., Kruth, S., Boston, S., Nykamp, S., Poljak, Z., & Dewey, C. (2011). The Feline Acute Patient Physiologic and Laboratory Evaluation (Feline APPLE) Score: a severity of illness stratification system for hospitalized cats. *Journal of veterinary internal medicine*, 25(1), 26-38.
- Hayes, G., Mathews, K., Doig, G., Kruth, S., Boston, S., Nykamp, S., Polijak, Z. & Dewey, C. (2010). The acute patient physiologic and laboratory evaluation (APPLE) score: a severity of illness stratification system for hospitalized dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(5), 1034-1047.
- Hazeldine, J., Hampson, P., & Lord, J. M. (2014). The impact of trauma on neutrophil function. *Injury*, 45(12), 1824-1833.
- Hensler, T., Sauerland, S., Bouillon, B., Raum, M., Rixen, D., Helling, H. J., Andermahr, J., & Neugebauer, E. A. (2002). Association between injury pattern of patients with multiple injuries and circulating levels of soluble tumor necrosis factor receptors, interleukin-6 and interleukin-10, and polymorphonuclear neutrophil elastase. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 52(5), 962-970.
- Hernon, T., Gurney, M., & Gibson, S. (2018). A retrospective study of feline trauma patients admitted to a referral centre. *Journal of Small Animal Practice*, 59(4), 243-247.
- Hesselink, L., Heeres, M., Paraschiakos, F., Ten, M. B., Huisman, A., Hoefer, I. E., de Groot, M. C. H., van Solinge, W. W., Dijkgraaf, M., Hellebrekers, P., Van Wessem, K. J. P., Koenderman, L., Leenen, L. P. H., & Hietbrink, F. (2018). A Rise in Neutrophil Cell Size Precedes Organ Dysfunction After Trauma. *Shock (Augusta, Ga.)*.

- Hietbrink, F., Koenderman, L., Rijkers, G. T., & Leenen, L. P. (2006). Trauma: the role of the innate immune system. *World Journal of Emergency Surgery*, 1(1), 15.
- Hodgson, N. F., Stewart, T. C. & Girotti, M. J. (2000). Autopsies and death certification in deaths due to blunt trauma: what are we missing? *Canadian journal of surgery*, 43(2), 130.
- Hoffberg, J.E., Koenigshof A.M. & Guiot L.P. (2016). Retrospective Evaluation of Concurrent Intra-Abdominal Injuries in Dogs with Traumatic Pelvic Fractures: 83 Cases (2008-2013): Abdominal Injuries in Dogs with Pelvic Fractures. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 26 (2): 288–94.
- Holowaychuk, M. K., Hanel, R. M., Darren Wood, R., Rogers, L., O'keefe, K., & Monteith, G. (2014). Prospective multicenter evaluation of coagulation abnormalities in dogs following severe acute trauma. *Journal of veterinary emergency and critical care*, 24(1), 93-104.
- Holt, D. E. & Griffin, G. (2000). Bite wounds in dogs and cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 30(3), 669-679.
- Howard, B. M., Kornblith, L. Z., Hendrickson, C. M., Redick, B. J., Conroy, A. S., Nelson, M. F., R.A., Callcut, C.S., Calfee & Cohen, M. J. (2015). Differences in degree, differences in kind: characterizing lung injury in trauma. *The journal of trauma and acute care surgery*, 78(4), 735.
- Johansson, P. I., Henriksen, H. H., Stensballe, J., Gybel-Brask, M., Cardenas, J. C., Baer, L. A., Cotton, B. A., Holcomb, J. B., Wade, C. E., & Ostrowski, S. R. (2017). Traumatic endotheliopathy: a prospective observational study of 424 severely injured patients. *Annals of surgery*, 265(3), 597.
- Keel, M., & Trentz, O. (2005). Pathophysiology of polytrauma. *Injury*, 36(6), 691-709.
- Kerby, J. D., Griffin, R. L., MacLennan, P. & Rue III, L. W. (2012). Stress-induced hyperglycemia, not diabetic hyperglycemia, is associated with higher mortality in trauma. *Annals of surgery*, 256(3), 446-452.

- Kolata, R. J. (1980). Trauma in Dogs and Cats: An Overview. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 10 (3): 515–22.
- Kolata, R. J., Kraut, N. H., & Johnston, D. E. (1974). Patterns of trauma in urban dogs and cats: a study of 1,000 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*.
- Koyfman, L., Brotfain, E., Frank, D., Bichovsky, Y., Kovalenko, I., Benjamin, Y., Borer, A., Friger, M. & Klein, M. (2018). The clinical significance of hyperglycemia in nondiabetic critically ill multiple trauma patients. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 2042018818779746.
- Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., & Aster, J. C. (2014). *Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book*. Elsevier health sciences.
- LeGall JR (2005). The use of severity scores in the intensive care unit. *Intensive Care Medicine*; 31:1618–1623.
- Lenz, A. Glen A. Franklin & William G. Cheadle. (2007) Systemic Inflammation after Trauma: *Injury* 38 (12): 1336–45.
- Lisciandro, G. R., Lagutchik, M. S., Mann, K. A., Voges, A. K., Fosgate, G. T., Tiller, E. G., Cabano, N.R., Bauer L.D. & Book, B. P. (2008). Evaluation of a thoracic focused assessment with sonography for trauma (TFAST) protocol to detect pneumothorax and concurrent thoracic injury in 145 traumatized dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 18(3), 258-269
- Lisciandro, Gregory R., a c. di. (2013). *Focused Ultrasound Techniques for the Small Animal Practitioner*. Ames, Iowa: John Wiley & Sons, Inc.
- Llompart-Pou, J. A., Talayero, M., Homar, J., & Royo, C. (2014). Multiorgan failure in the serious trauma patient. *Medicina Intensiva (English Edition)*, 38(7), 455-462.

- Lorkowski, J., Teul, I., Hładki, W. & Kotela, I. (2014). The evaluation of procedure and treatment outcome in patients with tension pneumothorax. In *Annales Academiae Medicae Stetinensis* (Vol. 60, No. 1, pp. 10-15).
- Lynch, A. M., O'Toole, T. E. & Respass, M. (2015). Transfusion practices for treatment of dogs hospitalized following trauma: 125 cases (2008–2013). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 247(6), 643-649.
- Lyn-Sue, J., Siram, S., Williams, D., & Mezghebe, H. (2006). Epidemiology of trauma deaths in an urban level-1 trauma center predominantly among African Americans--implications for prevention. *Journal of the National Medical Association*, 98(12), 1940.
- Maegele, M., Lefering, R., Yucel, N., Tjardes, T., Rixen, D., Paffrath, T., Simanski, C., Neugebauer, E., Bouillon, B., & AG Polytrauma of the German Trauma Society (DGU). (2007). Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury*, 38(3), 298-304.
- Maegele, M., Schöchl, H. & Cohen, M. J. (2014). An update on the coagulopathy of trauma. *Shock*, 41, 21-25.
- Maegele, M., Spinella, P. C., & Schöchl, H. (2012). The acute coagulopathy of trauma: mechanisms and tools for risk stratification. *Shock*, 38(5), 450-458.
- Maegele, M., Yucel, N., Lefering, R., Paffrath, T., Tjardes, T., Bouillon, B., Rixen, D., & Neugebauer, E. (2006). Early post-traumatic coagulopathy in multiply injury: an analysis on 8.724 patients from the German Trauma Registry Database. *Shock*, 25(6), 56.
- Manikis, P., Jankowski, S., Zhang, H., Kahn, R. J. & Vincent, J. L. (1995). Correlation of serial blood lactate levels to organ failure and mortality after trauma. *The American journal of emergency medicine*, 13(6), 619-622.
- Mazzaferro, E. M., Rudloff, E. & Kirby, R. (2002). The role of albumin replacement in the critically ill veterinary patient. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 12(2), 113-124.

- McDonald, J. L., Cleasby, I. R., Brodbelt, D. C., Church, D. B., & O'Neill, D. G. (2017). Mortality due to trauma in cats attending veterinary practices in central and south-east England. *Journal of Small Animal Practice*, 58(10), 570-576.
- McGowan, E. E., Marryott, K., Drobatz, K. J., & Reineke, E. L. (2017). Evaluation of the use of shock index in identifying acute blood loss in healthy blood donor dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 27(5), 524-531.
- McMahon, C. G., Kenny, R., Bennett, K., Little, R., & Kirkman, E. (2010). The effect of acute traumatic brain injury on the performance of shock index. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 69(5), 1169-1175.
- Meakins, J. L., & Marshall, J. C. (1986). Multi-organ-failure syndrome. The gastrointestinal tract: the “motor” of MOF. *Arch Surg*, 121, 196-208.
- Michelet, P., & Boussen, S. (2013, July). Case scenario—thoracic trauma. In *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation* (Vol. 32, No. 7-8, pp. 504-509). Elsevier Masson.
- Michelson, A. D., MacGregor, H., Barnard, M. R., Kestin, A. S., Rohrer, M. J., & Valeri, C. R. (1994). Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia in vivo and in vitro. *Thrombosis and Haemostasis*, 71(05), 633-640.
- Mizock, B. A. (2009). The multiple organ dysfunction syndrome. *Disease-a-Month*, 55(8), 476-526.
- Moffatt, S. E. (2012). Hypothermia in trauma. *Emergency Medicine Journal*, emermed-2012.
- Moffatt, S. E. (2013). Hypothermia in trauma. *Journal of Emergency Medicine*, 30(12), 989-996.
- Moore, F. A., & Moore, E. E. (1995). Evolving concepts in the pathogenesis of postinjury multiple organ failure. *Surgical Clinics of North America*, 75(2), 257-277.
- Moore, F. A., Haenel, J. B., Moore, E. E. & Whitehill, T. A. (1992). Incommensurate oxygen consumption in response to maximal oxygen availability predicts postinjury multiple organ failure. *The Journal of trauma*, 33(1), 58-65.

- Morell, V., Lundgren, E., & Gillott, A. (1993). Predicting severity of trauma by admission white blood cell count, serum potassium level, and arterial pH. *Southern medical journal*, 86(6), 658-659.
- Murray, G. D., Butcher, I., McHugh, G. S., Lu, J., Mushkudiani, N. A., Maas, A. I., MarMarou, A. & Steyerberg, E. W. (2007). Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *Journal of neurotrauma*, 24(2), 329-337.
- Nast-Kolb, D., Aufmkolk, M., Rucholtz, S., Obertacke, U., & Waydhas, C. (2001). Multiple organ failure still a major cause of morbidity but not mortality in blunt multiple trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 51(5), 835-842.
- Nast-Kolb, D., Waydhas, C., Gippner-Steppert, C., Schneider, I., Trupka, A., Ruchholtz, S., R. Zettl, R., Schweiberer, L., & Jochum, M. (1997). Indicators of the posttraumatic inflammatory response correlate with organ failure in patients with multiple injuries. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 42(3), 446-455.
- O'Neill, D. G., Church, D. B., McGreevy, P. D., Thomson, P. C., & Brodbelt, D. C. (2015). Longevity and mortality of cats attending primary care veterinary practices in England. *Journal of feline medicine and surgery*, 17(2), 125-133.
- Olsen, L. E., Streeter, E. M., & DeCook, R. R. (2014). Review of gunshot injuries in cats and dogs and utility of a triage scoring system to predict short-term outcome: 37 cases (2003–2008). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 245(8), 923-929.
- Palmer, L., & Martin, L. (2014). Traumatic coagulopathy-Part 1: Pathophysiology and diagnosis. *Journal of veterinary emergency and critical care*, 24(1), 63-74.
- Pape, H. C., Lefering, R., Butcher, N., Peitzman, A., Leenen, L., Marzi, I., Lichte, P., Josten, C., Bouillon, C., Schmucker, C., Giannoudis, P., Balogh, Z. & Stahel, P. (2014). The definition of polytrauma revisited: an international consensus

- process and proposal of the new ‘Berlin definition’. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 77(5), 780-786.
- Peng, R., Chang, C., Gilmore, D., & Bongard, F. (1998). Epidemiology of immediate and early trauma deaths at an urban Level I trauma center. *The American surgeon*, 64(10), 950.
- Perlman, R., Callum, J., Laflamme, C., Tien, H., Nascimento, B., Beckett, A., & Alam, A. (2016). A recommended early goal-directed management guideline for the prevention of hypothermia-related transfusion, morbidity, and mortality in severely injured trauma patients. *Critical Care*, 20(1), 107.
- Peterson, K. L., Hardy, B. T. & Hall, K. (2013). Assessment of shock index in healthy dogs and dogs in hemorrhagic shock. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 23(5), 545-550.
- Porter, A. E., Rozanski, E. A., Sharp, C. R., Dixon, K. L., Price, L. L., & Shaw, S. P. (2013). Evaluation of the shock index in dogs presenting as emergencies. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 23(5), 538-544.
- Redavid, L. A., Sharp, C. R., Mitchell, M. A., & Beckel, N. F. (2016). Hyperlactatemia and serial lactate measurements in sick cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 26(4), 495-501.
- Riese, F., Rohn, K., Hoppe, S. & Tipold, A. (2016). Are hypernatremia and coagulopathy useful clinical biomarkers in dogs with head trauma? A retrospective study. *Journal of Neurotrauma*, 10.1089/neu.2016.4620
- Risselada, M. (2017). Wound Management, *An Issue of Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, (Vol. 47, No. 6). Elsevier Health Sciences.
- Rochlitz, I. (2003). Study of factors that may predispose domestic cats to road traffic accidents: part 1. *The Veterinary Record*, 153(18), 549.

- Rockar, R. A., Drobatz, K. S., & Shofer, F. S. (1994). Development of a scoring system for the veterinary trauma patient. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 4(2), 77-83.
- Roppolo, L. P., Wigginton, J. G., & Pepe, P. E. (2010). Intravenous fluid resuscitation for the trauma patient. *Current opinion in critical care*, 16(4), 283-288.
- Roumen, R. M., Redl, H., Schlag, G., Zilow, G., Sandtner, W., Koller, W., Hendriks, T. & Goris, R. J. A. (1995). Inflammatory mediators in relation to the development of multiple organ failure in patients after severe blunt trauma. *Critical care medicine*, 23(3), 474-480.
- Rovlias, A., & Kotsou, S. (2001). The blood leukocyte count and its prognostic significance in severe head injury. *Surgical neurology*, 55(4), 190-196.
- Ruys, Laura J., Myrna Gunning, Erik Teske, Joris H. Robben, e Nadja E. Sigrist. (2012). Evaluation of a Veterinary Triage List Modified from a Human Five-Point Triage System in 485 Dogs and Cats: Evaluation of a Veterinary Triage System. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 22 (3): 303–12.
- Saadia, R., & Schein, M. (1999). Multiple organ failure. How valid is the "two hit" model?. *Emergency Medicine Journal*, 16(3), 163-167.
- Sauaia, A., Moore, F. A., & Moore, E. E. (2017). Postinjury inflammation and organ dysfunction. *Critical care clinics*, 33(1), 167-191.
- Sauaia, A., Moore, F. A., Moore, E. E., Moser, K. S., Brennan, R., Read, R. A. & Pons, P. T. (1995). Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 38(2), 185-193.
- Sauaia, A., Moore, F. A., Moore, E. E., Norris, J. M., Lezotte, D. C. & Hamman, R. F. (1998). Multiple organ failure can be predicted as early as 12 hours after injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 45(2), 291-303.
- Shah, S., Miller, P. R., Meredith, J. W., & Chang, M. C. (2002). Elevated admission white blood cell count in pregnant trauma patients: an indicator of ongoing placental abruption. *The American surgeon*, 68(7), 644.

- Shamir, M. H., Leisner, S., Klement, E., Gonen, E. & Johnston, D. E. (2002). Dog bite wounds in dogs and cats: a retrospective study of 196 cases. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 49(2), 107-112.
- Sharma, D. & Holowaychuk, M. K. (2015). Retrospective evaluation of prognostic indicators in dogs with head trauma: 72 cases (January–March 2011). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 25(5), 631-639.
- Shores, A. (1988). Development of a coma scale for dogs: prognostic value in cranio-cerebral trauma. In *Proceedings* (pp. 251-253).
- Sigrist, N. E., Doherr, M. G. & Spreng, D. E. (2004). Clinical findings and diagnostic value of post-traumatic thoracic radiographs in dogs and cats with blunt trauma. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 14(4), 259-268.
- Silverstein, D., & Hopper, K. (2014). *Small Animal Critical Care Medicine-E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Simeonova, G. P. (2013). Prediction of outcome in polytrauma canine patients. *Acta Veterinaria*, 63(2-3), 291-301.
- Simmon, J. D., Lee, Y. L., Mulekar, S., Kuck, J. L., Brevard, S. B., Gonzalez, R. P., Gillespie, M. N. & Richards, W. O. (2013). Elevated levels of plasma mitochondrial DNA DAMPs are linked to clinical outcome in severely injured human subjects. *Annals of surgery*, 258(4), 591.
- Simmons, J. W., & Powell, M. F. (2016). Acute traumatic coagulopathy: pathophysiology and resuscitation. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 117(suppl_3), iii31-iii43.
- Simpson, S. A., Syring R. & Otto C.M. (2009). Severe blunt trauma in dogs: 235 cases (1997–2003). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 19 (6): 588–602.
- Smedly, L. A., Tonnesen, M. G., Sandhaus, R. A., Haslett, C. G. L. A., Guthrie, L. A., Johnston, R. B., Henson, P. M., & Worthen, G. S. (1986). Neutrophil-mediated

injury to endothelial cells. Enhancement by endotoxin and essential role of neutrophil elastase. *The Journal of clinical investigation*, 77(4), 1233-1243.

Spinella, P. C., & Holcomb, J. B. (2009). Resuscitation and transfusion principles for traumatic hemorrhagic shock. *Blood reviews*, 23(6), 231-240.

Sterling, S. A., Puskarich, M. A., & Jones, A. E. (2014). Prehospital treatment of sepsis: what really makes the “golden hour” golden?. *Critical Care*, 18(6), 697.

Stillion, J. R. & Fletcher, D. J. (2012). Admission base excess as a predictor of transfusion requirement and mortality in dogs with blunt trauma: 52 cases (2007–2009). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 22(5), 588-594.

Stockham, S. L., & Scott, M. A. (2013). *Fundamentals of veterinary clinical pathology*. John Wiley & Sons.

Streeter, E. M., Rozanski, E. A., Laforcade-Buress, A. D., Freeman, L. M., & Rush, J. E. (2009). Evaluation of vehicular trauma in dogs: 239 cases (January–December 2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235(4), 405-408.

Surbatovic, M., Vojvodic, D., & Khan, W. (2018). Immune Response in Critically Ill Patients. *Mediators of inflammation*, 2018.

Syring, R. S., Otto, C. M. & Drobatz, K. J. (2001). Hyperglycemia in dogs and cats with head trauma: 122 cases (1997–1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218(7), 1124-1129.

Torrente, C., Manzanilla, E. G., Bosch, L., Fresno, L., Rivera del Alamo, M., Andaluz, A., Saco, Y., & Ruiz de Gopegui, R. (2015). Plasma iron, C-reactive protein, albumin, and plasma fibrinogen concentrations in dogs with systemic inflammatory response syndrome. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 25(5), 611-619.

- Trunkey, D. D., Siegel, J., Baker, S. P., & Gennarelli, T. A. (1983). Panel: Current status of trauma severity indices. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 23(3), 185-201.
- Tsuei, B. J. & Kearney, P. A. (2004). Hypothermia in the trauma patient. *Injury*, 35(1), 7-15.
- Tsukamoto, T., Chanthaphavong, R. S., & Pape, H. C. (2010). Current theories on the pathophysiology of multiple organ failure after trauma. *Injury*, 41(1), 21-26.
- Vnuk, D., Pirkić, B., Matičić, D., Radišić, B., Stejskal, M., Babić, T., Kreszinger, M., & Lemo, N. (2004). Feline high-rise syndrome: 119 cases (1998–2001). *Journal of feline medicine and surgery*, 6(5), 305-312.
- Wanek, S., & Mayberry, J. C. (2004). Blunt thoracic trauma: flail chest, pulmonary contusion, and blast injury. *Critical care clinics*, 20(1), 71-81.
- Watkins, T. R., Nathens, A. B., Cooke, C. R., Psaty, B. M., Maier, R. V., Cuschieri, J. & Rubenfeld, G. D. (2012). Acute respiratory distress syndrome after trauma: development and validation of a predictive model. *Critical care medicine*, 40(8), 2295.
- Wingfield WE, Raffe MR. (2002). Severity of disease and outcome prediction—animal trauma triage scoring system. In: *The veterinary ICU book*. Jackson, Wyo: Teton NewMedia;415–420.
- Wolberg, A. S., Meng, Z. H., Monroe III, D. M., & Hoffman, M. (2004). A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 56(6), 1221-1228.
- Xiao, Z., Wilson, C., Robertson, H. L., Roberts, D. J., Ball, C. G., Jenne, C. N., & Kirkpatrick, A. W. (2015). Inflammatory mediators in intra-abdominal sepsis or injury—a scoping review. *Critical care*, 19(1), 373.

Zarkadis, I. K., Mastellos, D., & Lambris, J. D. (2001). Phylogenetic aspects of the complement system. *Developmental & Comparative Immunology*, 25(8-9), 745-762.

